

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1675

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Jean-Sébastien TEXIER

le 26 octobre 2022

Études de corrélations entre la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC,
la dose absorbée tumorale après le premier cycle de
 ^{177}Lu -DOTATATE et la lymphopénie.

Directeur de thèse :

Professeur Frédéric COURBON

JURY

| | | |
|------------------------|----------------------|------------------|
| Madame le Professeur | Isabelle BERRY | Présidente |
| Monsieur le Professeur | Frédéric COURBON | Assesseur |
| Madame le Professeur | Rosine GUIMBAUD | Assesseur |
| Monsieur le Professeur | Pierre PAYOUX | Assesseur |
| Madame le Docteur | Lavinia VIJA RACARU | Membre suppléant |
| Madame le Professeur | Frédérique SAVAGNER | Membre invité |
| Monsieur le Docteur | Lawrence O. DIERICKX | Membre invité |

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1675

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Jean-Sébastien TEXIER

le 26 octobre 2022

Études de corrélations entre la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC,
la dose absorbée tumorale après le premier cycle de
 ^{177}Lu -DOTATATE et la lymphopénie.

Directeur de thèse :

Professeur Frédéric COURBON

JURY

| | | |
|------------------------|----------------------|------------------|
| Madame le Professeur | Isabelle BERRY | Présidente |
| Monsieur le Professeur | Frédéric COURBON | Assesseur |
| Madame le Professeur | Rosine GUIMBAUD | Assesseur |
| Monsieur le Professeur | Pierre PAYOUX | Assesseur |
| Madame le Docteur | Lavinia VIJA RACARU | Membre suppléant |
| Madame le Professeur | Frédérique SAVAGNER | Membre invité |
| Monsieur le Docteur | Lawrence O. DIERICKX | Membre invité |

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI Jacques |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. GLOCK Yves |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. GRAND Alain |
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard |
| Doyen Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel | Professeur Honoraire | M. JOFFRE Francis |
| Professeur Honoraire | M. ADER Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ADOUE Daniel | Professeur Honoraire | M. LANG Thierry |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Yves |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. MALECAZE François |
| Professeur Honoraire | M. BLANCHER Antoine | Professeur Honoraire | M. MANELFE Claude |
| Professeur Honoraire | M. BOCCALON Henri | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MARCHOU Bruno |
| Professeur Honoraire | M. BONEU Bernard | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. BONNEVILLE Paul | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. MAZIERES Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BOUTAULT Franck | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire Associé | M. BROS Bernard | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe | Professeur Honoraire associé | M. NICODEME Robert |
| Professeur Honoraire | M. CARATERO Claude | Professeur Honoraire | M. OLIVES Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre | Professeur Honoraire | M. PARINAUD Jean |
| Professeur Honoraire | M. CARON Philippe | Professeur Honoraire | M. PASCAL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PERRET Bertrand |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CHABANON Gérard | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER Georges |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel | Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. CONTE Jean | Professeur Honoraire | M. PUEL Pierre |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA Michel | Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. DABERNAT Henri | Professeur Honoraire | M. RAILHAC Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DAHAN Marcel | Professeur Honoraire | M. REGIS Henri |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. RISCHMANN Pascal |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges | Professeur Honoraire | M. RIVIERE Daniel |
| Professeur Honoraire | Mme DELISLE Marie-Bernadette | Professeur Honoraire | M. ROCHE Henri |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. ROCLAND Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique | Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean | Professeur Honoraire | M. SERRE Guy |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. | Professeur Honoraire | M. SIMON Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FABIE Michel | Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard | Professeur Honoraire | M. TREMOULET Michel |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIE Bernard | Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard | Professeur Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle | Professeur Honoraire | M. VOIGT Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles | | |

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

| | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | Mme LAMANT Laurence (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. ACCADBLED Franck (C.E) | Chirurgie Infantile | M. LANGIN Dominique (C.E) | Nutrition |
| M. ALRIC Laurent (C.E) | Médecine Interne | Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| M. AMAR Jacques | Thérapeutique | M. LARRUE Vincent | Neurologie |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie, Santé publique | M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine d'Urgence |
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie | M. LAUWERS Frédéric | Chirurgie maxillo-faciale |
| M. ARNAL Jean-François (C.E) | Physiologie | M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie | M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie |
| M. AVET-LOISEAU Hervé | Hématologie, transfusion | M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie |
| M. BERRY Antoine | Parasitologie | M. MALVAUD Bernard | Urologie |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique | M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie | M. MARQUE Philippe (C.E) | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie | M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) | Chirurgie Vasculaire | M. MAURY Jean-Philippe (C.E) | Cardiologie |
| M. BRASSAT David | Neurologie | Mme MAZEREUW Juliette | Dermatologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vascul | M. MAZIERES Julien (C.E) | Pneumologie |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique | M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie | M. MOLINIER Laurent (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E) | Médecine Vasculaire | M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie |
| M. BUREAU Christophe | Hépto-Gastro-Entérologie | Mme MOYAL Elisabeth (C.E) | Cancérologie |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie | M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. CALVAS Patrick (C.E) | Génétique | Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie | M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale | M. OSWALD Eric (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie | M. PARIENTE Jérémie | Neurologie |
| M. CHAIX Yves | Pédiatrie | M. PAUL Carle (C.E) | Dermatologie |
| Mme CHARPENTIER Sandrine | Médecine d'urgence | M. PAYOUX Pierre (C.E) | Biophysique |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire | M. PAYRASTRE Bernard (C.E) | Hématologie |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie | M. PERON Jean-Marie (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie | M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chir. Orthopédique et Traumatologie | Mme RAUZY Odile | Médecine Interne |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie | M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie | M. RECHER Christian(C.E) | Hématologie |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique | M. RITZ Patrick (C.E) | Nutrition |
| Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E) | Histologie Embryologie | M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie |
| M. DAMBRIN Camille | Chir. Thoracique et Cardiovasculaire | M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. | M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale |
| M. DEGUINE Olivier (C.E) | Oto-rhino-laryngologie | M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie | M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses | M. SAILLER Laurent (C.E) | Médecine Interne |
| M. DELORD Jean-Pierre (C.E) | Cancérologie | M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) | Chirurgie Infantile |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie | M. SALLES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie | M. SANS Nicolas | Radiologie |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) | Thérapeutique | M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie | Mme SELVES Janick (C.E) | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. FERRIERES Jean (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique | M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie | M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. FOURNIÉ Pierre | Ophtalmologie | M. SIZUN Jacques (C.E) | Pédiatrie |
| M. GALINIER Michel (C.E) | Cardiologie | M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| M. GAME Xavier | Urologie | Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie, Santé publique | M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation | M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique | M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive |
| M. GOURDY Pierre (C.E) | Endocrinologie | Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) | Chirurgie plastique | M. TELMON Norbert (C.E) | Médecine Légale |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie | Mme TREMOLLIÈRES Florence | Biologie du développement |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie | Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. HUYGHE Eric | Urologie | M. VAYSSIERE Christophe (C.E) | Gynécologie Obstétrique |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie |
| M. KAMAR Nassim (C.E) | Néphrologie | M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

| P.U. - P.H. 2ème classe | | Professeurs Associés |
|-------------------------------|--|--|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile | Professeur Associé de Médecine Générale M. ABITTEBOUL Yves Mme BOURGEOIS Odile M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. PIPONNIER David M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André |
| M. AUSSEIL Jérôme | Biochimie et biologie moléculaire | |
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie, Santé publique | |
| M. BONNEVILLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique | |
| M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence | |
| Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie | |
| Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie | |
| M. CAVAGNAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologique | |
| M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique | |
| M. COGNARD Christophe | Radiologie | |
| Mme CORRE Jill | Hématologie | |
| Mme DALENC Florence | Cancérologie | |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie | |
| M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie | |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie | |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie | Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène Mme MALAUAUD Sandra |
| Mme FARUCH BILFELD Marie | Radiologie et imagerie médicale | |
| M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie | |
| M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique | |
| M. GUIBERT Nicolas | Pneumologie | |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie | |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail | |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire | |
| M. LAROCHE Michel | Rhumatologie | |
| Mme LAURENT Camille | Anatomie Pathologique | |
| M. LE CAIGNEC Cédric | Génétique | |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction | |
| M. LOPEZ Raphael | Anatomie | |
| M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire | |
| M. MARTIN-BLONDEL Guillaume | Maladies infectieuses, maladies tropicales | |
| Mme MARTINEZ Alejandra | Gynécologie | |
| M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie | |
| M. MEYER Nicolas | Dermatologie | |
| M. PAGES Jean-Christophe | Biologie cellulaire | |
| Mme PASQUET Marlène | Pédiatrie | |
| M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive | |
| M. PUGNET Grégory | Médecine interne | |
| M. REINA Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique | |
| M. RENAUDINEAU Yves | Immunologie | |
| Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline | Rhumatologie | |
| Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire | |
| M. SAVALL Frédéric | Médecine légale | |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation | |
| M. SOLER Vincent | Ophtalmologie | |
| Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie | |
| M. TACK Ivan | Physiologie | |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie | |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie | |
| M. YRONDI Antoine | Psychiatrie | |
| M. YSEBAERT Loic | Hématologie | |
| P.U. Médecine générale | | |
| M. MESTHÉ Pierre | | |
| Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | | |

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

| | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène | Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie | Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie | Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie | Biochimie | M. GUERBY Paul | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie | Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| Mme BELLIERES-FABRE Julie | Néphrologie | Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| Mme BERTOLI Sarah | Hématologie, transfusion | M. HAMDJ Safouane | Biochimie |
| M. BIETH Eric | Généétique | Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| Mme BREHIN Camille | Pneumologie | Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. BUSCAIL Etienne | Chirurgie viscérale et digestive | M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire | Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. CAMBUS Jean-Pierre | Hématologie | M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie | Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie | M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition | M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| Mme CASSAGNE Myriam | Ophthalmologie | M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme CASSAING Sophie | Ophtalmologie | Mme MASSIP Clémence | Bactériologie-virologie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique | Mme MAUPAS SCHWALM Françoise | Biochimie |
| Mme CHANTALAT Elodie | Anatomie | Mme MONTASTIER Emilie | Nutrition |
| M. CHASSAING Nicolas | Généétique | M. MONTASTRUC François | Pharmacologie |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire | Mme MOREAU Jessika | Biologie du dév. Et de la reproduction |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques | Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie | M. MOULIS Guillaume | Médecine interne |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie | Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| M. CUROT Jonathan | Neurologie | Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie | Mme PERROT Aurore | Hématologie |
| Mme DE GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie | M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale | Mme PLAISANCIE Julie | Généétique |
| M. DEGBOE Yannick | Rhumatologie | Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| M. DELMAS Clément | Cardiologie | Mme QUELVEN Isabelle | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale | Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie | M. REVET Alexis | Pédo-psychiatrie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène | M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail | Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie | Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie | Mme SIEGFRIED Aurore | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme FLOCH Pauline | Bactériologie-Virologie | M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition | M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme GALLINI Adeline | Epidémiologie | Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique | M. VERGEZ François | Hématologie |
| M. GASQ David | Physiologie | Mme VIJA Lavinia | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction | | |

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
Mme PUECH Marielle

Serment d'Hippocrate

«Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.»

REMERCIEMENTS

Je remercie toutes les personnes qui participent à mon épanouissement personnel et professionnel. J'espère contribuer à votre bonheur autant que vous m'aidez à construire le mien.

À notre maître et Présidente du jury,

Madame le Professeur Isabelle Berry

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Je me souviens avec plaisir des enseignements dispensés durant ces études de médecine à Toulouse, depuis la PACES jusqu'aux séances de bibliographie au Pavillon Baudot. Merci pour votre bienveillance, votre écoute et les conseils avisés que vous m'avez prodigués durant mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À nos maîtres et juges,

Madame le Professeur Rosine Guimbaud

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse et d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous y portez. Soyez assurée de mon respect et de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Pierre Payoux

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci également pour votre disponibilité et votre engagement auprès des internes de médecine nucléaire. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération et mon entière reconnaissance.

Madame le Docteur Lavinia Vija Racaru

Je te remercie de m'avoir aidé dans la réalisation de ces travaux, pour tes précieux conseils et pour ton soutien dans les moments de doute. Merci également pour tes enseignements durant ces deux semestres en médecine nucléaire à l'IUCT.

Monsieur le Docteur Lawrence O. Dierickx

Tu œuvres chaque jour à la prise en charge et à l'accompagnement des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines. Je te remercie pour ton expertise, ton enseignement et ta présence ce jour.

Madame le Professeur Frédérique Savagner

Je vous remercie pour votre présence ce jour. La collaboration biologie médicale et médecine nucléaire m'a fait découvrir le monde auparavant obscur mais passionnant de la biologie moléculaire et génétique.

À notre maître et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Frédéric Courbon

C'est un réel plaisir d'apprendre à vos côtés depuis le début de cet internat, au fil duquel vous m'avez communiqué votre passion pour l'oncologie nucléaire.

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse, de diriger et d'encadrer ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience, vos conseils et votre soutien pendant la réalisation de celui-ci. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler : médecins, radio-pharmaciens, physiciens médicaux, manipulateurs en électroradiologie médicale, assistantes médicales, infirmiers, aides-soignants, ...

À l'équipe du service de médecine nucléaire du Centre Hospitalier d'Albi,

Aux Docteurs Hélène Cristofol, Philippe Blanc et Fabrice Rezungles. Je vous remercie de m'avoir tenu la main pour mes premiers pas en médecine nucléaire. Vous m'avez fait découvrir et aimer les différents aspects de notre si belle spécialité.

Hélène, tu es devenue une amie. Les moments passés ensemble sont toujours excellents, d'Albi à Paris, en passant par Toulouse et les terres catalanes ; je suis certain qu'ils seront encore nombreux ! Je vous souhaite énormément de bonheur Alice, Ambre, Fabian et toi.

À l'équipe du service d'oncologie médicale 1A de l'IUCT-O,

J'ai énormément appris durant ce semestre d'oncologie, professionnellement comme humainement. Je tiens à remercier particulièrement le Professeur Florence Dalenc, pour ses enseignements, sa bienveillance et son humanité ; le Docteur Christine Chevreau pour ses conseils et sa rigueur, nous incitant à toujours mieux faire pour nos patients ; les Docteurs Delphine Larrieu-Ciron, Damien Pouessel, Loïc Mourey pour leur présence à nos côtés, leur bonne humeur et leur soutien. Enfin, le Docteur Audrey Eche-Gass, merci de nous avoir guidés durant ce semestre. À l'ensemble de l'équipe soignante et paramédicale, merci.

À l'équipe du service de radiothérapie interne vectorisée de l'IUCT-O,

Au Professeur Isabelle Berry, merci de m'avoir donné l'opportunité de découvrir l'aspect thérapeutique de la médecine nucléaire dans votre unité.

Au Docteur Delphine Bastié, c'est un plaisir de travailler avec toi, mais aussi de débattre de sujets épineux, de partager notre goût pour l'opéra, les voyages ... Je suis heureux de pouvoir davantage travailler avec toi au prochain semestre !

Au Docteur Slimane Zerdoud, merci pour ta gentillesse, ton accompagnement et ton amitié. J'ai énormément appris à tes côtés au sujet de l'oncologie thyroïdienne.

Aux Docteurs Lavinia Vija et Lawrence Dierickx, pour votre présence bienveillante et vos enseignements en RIV comme en diagnostic.

À toute l'équipe soignante, merci pour votre professionnalisme durant ce semestre et votre gentillesse. C'est toujours un plaisir de vous retrouver pour discuter autour d'un petit-déjeuner.

À l'équipe du service de radiologie de l'IUCT-Oncopole,

Aux Docteurs Carole Domenech, Richard Aziza, Bérénice Boulet, Hélène Sanner, Sébastien Fontaine, Anne Demeulenaere, Josep Anton Farras, pour votre accueil et vos enseignements. Merci également aux MER et aides-soignants du service.

Aux Docteurs Léa Poueyo et Delphine Dghayem pour vos enseignements, votre aide et votre bonne humeur, mais aussi pour les brunchs du Relai H et votre humour. Delphine, on t'aura embêté, c'est vrai, mais nous ne pouvons que nous incliner devant tes talents de pianiste. Léa, continue à me faire rire avec des gifs et vocaux inattendus !

Au Docteur Gisèle Balagué, dont nous avons eu la chance d'être les derniers internes. Nous avons pu bénéficier de votre expérience, de vos conseils avisés et de votre rigueur. Nous nous souviendrons des vacances de scanners du mercredi et des RCP de gynécologie du jeudi après-midi au cours desquelles nous avons tant appris.

À l'équipe du service de radiothérapie du CH de Polynésie Française,

Aux Docteurs Sylvie Mengué, Pierre Gustin et Vincent Vinh-Hung, merci pour votre accueil et vos enseignements. Merci également à l'ensemble de l'équipe : MER, secrétaires, médecins médicaux. Merci de m'avoir fait découvrir votre Fenua. Comme la vie est douce chez vous !

À l'équipe du service de médecine nucléaire de l'IUCT-O,

Au Professeur Courbon, pour votre accompagnement quotidien, vos encouragements, votre implication auprès des patients, votre précieux soutien. Je suis prêt pour la réunion bibliographique spéciale Polynésie !

Aux Docteurs Marie Terroir et Thibaut Cassou-Mounat, quel bonheur de vous avoir rencontrés ! J'ai énormément appris avec vous, professionnellement comme personnellement. Merci à tous les deux pour votre présence bienveillante, votre bonne humeur et votre amitié. J'espère travailler et apprendre le plus longtemps possible à vos côtés. Marie, j'espère que la liste des adresses toulousaines à tester ab-so-lu-ment s'est allongée durant ce semestre en Polynésie ! Thibaut, je suis navré mais on va laisser tomber l'objectif Teahupoo 2024 (mauvaises vibes...) et rester faire du paddle sur la Garonne !

Au Docteur Erwan Gabiache, quelle chance d'avoir été ton dernier interne toulousain. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tes conseils, pour ta gentillesse. J'espère que tu profites bien de ta nouvelle vie en Bretagne. Kenavo emberr !

Au Docteur Mathieu Sinigaglia, merci pour ta gentillesse, tes conseils et ton soutien. J'espère que nous aurons la chance de travailler ensemble durant les prochains semestres.

Aux Docteurs Salim Kanoun et Pierre Pascal, merci pour vos enseignements. Pierre, à très vite sur la colline !

Au Docteur Séverine Brillouet, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Merci également pour tes conseils et ton aide durant la réalisation de ce travail. J'espère qu'à l'avenir nous serons un binôme moins maudit et que Venus ne nous jouera plus de tours le vendredi à 17h30 !

Au Docteur Delphine Vallot, merci pour tes conseils et ton aide pour ce travail, mais également pour ta gentillesse, ton écoute bienveillante et ta présence. C'est toujours un plaisir de travailler et discuter avec toi.

Au Docteur Olivier Caselles, tu nous encourages avec enthousiasme à travailler autant que possible en binôme physicien – médecin nucléaire. J'espère que nous continuerons sur cette lancée !

À Quentin, concepteur du prototype surf 3.0, cette planche transportable en bagage cabine qui aura connu autant de vagues différentes que d'îles visitées dans le Pacifique ! Merci pour ta bonne humeur, tes idées plus intéressantes les unes que les autres. J'espère que l'on aura l'occasion de poursuivre cette collaboration si rondement menée.

Au Docteur Chloé Lamesa, merci pour ta présence et ta bienveillance.

À Anne de Pizzol, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre accompagnement durant ces 3 semestres à l'IUCT-Oncopole.

À l'ensemble de l'équipe : assistantes médicales, MER, merci pour votre bonne humeur. Je suis heureux de vous retrouver pour un nouveau semestre.

À vous, qui avez également contribué à ce travail :

Marianne, on aura rencontré bien des difficultés à utiliser un certain logiciel de dosimétrie, mais on s'en est sorti. Preuve en est ! J'ai aimé la complémentarité de nos approches dans la réalisation de ce travail. Merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme sans faille. Travailler avec toi a été un réel plaisir.

Thomas Filleron, merci pour tes conseils et ton œil avisé mais également pour ta patience (les biostatistiques me sont encore un peu hostiles).

Clarys Lheureux, pour votre aide précieuse.

À mes amis,

Julie, 17 ans déjà que l'on se suit, des bancs du collège Jeanne d'Arc, au Royaume-Uni, en passant par Barcelone, Paris, Lille jusqu'à Tahiti ! Tous ces festivals, ces restaurants, ces paillottes de bord de mer, ces bars et apéros catalans. Tu comptes beaucoup pour moi. À tous nos prochains moments ensemble...

Fanny, fidèle au poste depuis 17 ans aussi ! Merci pour ces mois passés à tes côtés rue Auguste Chabrières, tu es devenue experte en physique nucléaire ! Qu'est-ce que j'aime être par monts et par vaux avec toi : discuter dans les rues de Banyuls, se perdre dans les ventes exceptionnelles de notre Sellier préféré, s'émerveiller au Palais Galliera ou à l'Opéra Bastille, déambuler dans le labyrinthe enchanté de l'Albayzin au son du Flamenco, vendanger dans tes vignes en Aveyron... À très vite à Bruxelles !

Thaïs, Jérôme, merci pour votre présence à nos côtés depuis ces années. Thaïs, ne change pas, depuis les bancs de la fac (ta galaxie envoûtante), jusqu'au comptoir du Jardin des Plantes, tu es un rayon de Soleil. Nous sommes heureux de vous accompagner dans tous vos beaux projets à venir !

Lucie, Émilie, votre amitié m'est précieuse. Dire que nous nous sommes rencontrés grâce à des partiels en P2, et que nous ne nous sommes plus jamais quittés ! Merci pour tous ces bons moments ensemble, avec **François et Théo**, ils seront encore très nombreux, c'est certain ! Vous m'avez énormément manqué durant ces six derniers mois.

Chloé, neuf ans que notre amitié n'a pas connu de faille. C'est toujours un immense bonheur de te retrouver quand tu rentres à Toulouse, mais promis, cette fois-ci, on vient te voir à Lyon !

Alice, Léa, Lucile, Louise, Florence, Charlotte, François, Maximien, Théo, Hugo, à tous les moments passés ensemble, de la Faculté aux soirées endiablées et petits dej à Victor Hugo ! Il est bien beau ce Gang !

Alix, Thomas, Sonia, Anissa, on aura traversé tant de péripéties ensemble ! Je me souviens avec beaucoup de plaisir de notre externat. J'espère que notre amitié perdurera.

Mathilde, merci pour ta présence et ton amitié, mais aussi pour tous ces sunsets en Andalousie. À toute la fine équipe albigeoise, **Claire** et l'afternoon tea du vendredi, **Sarah** et nos séances de sport, **Camille** pour nos goûts télévisuels communs, **Fanny, Marie, Jules, Blandine, Nicolas, Ana, Benjamin, Alicia, François, Thibaut, Anne-Sophie, Paul, Maxime, Clément, Kévin, Audrey, Rémi, Eugénie**, ce confinement a eu une saveur particulièrement agréable grâce à vous. Que vive le Titilyiiiiitypi !

Cassandra, merci pour ta bonne humeur contagieuse et ton amitié. Les interchus terminés, il est grand temps de se retrouver autour d'un verre !!

Charly, on s'en souviendra de ce semestre de folie, de nos after-works, des nocturnes dans notre bureau, de cette quantité astronomique de capsules de café sacrifiées !

Ludovic, merci pour ta bonne humeur durant ce semestre de radio ! J'admire ton répertoire de blagues, mais surtout ta ponctualité sans faille pour ta routine de 13h50 !

Maëva, tous ces afterworks Ice Tea – chips dans ton bureau les soirs de garde d'onco. Il faut continuer sur cette lancée dans les bars toulousains dès novembre !

Camille, j'ai été heureux de t'avoir comme externe. Tu es devenue une amie. Encore félicitations pour ton concours, tu seras une médecin généraliste telle qu'on aimerait tous avoir !

Aux Taote tahitiens, merci pour ce semestre de folie passé à vos côtés. **Chloé et Amélie** pour cette coloc' d'enfer. Chloé et **Marie**, profitez de ces quelques mois de pure liberté aux quatre coins du monde mais revenez-nous vite ! **Céline**, je t'attends de pied ferme à Toulouse (j'ai déjà rempli nos adhésions pour le hot hatha yoga et le club de natation). **Inès**, merci pour tout, profite bien de la Nouvelle-Calédonie, et à très vite ! **Flavie**, vivement ton interchu dans la ville rose ! **Frédérique**, dite « Taote » ou « jeune feuille », c'était un réel plaisir d'être ton co-interne ; à bientôt à Bordeaux ou Toulouse, avec **Claire** et **Rachelle**. **Nicolas**, hâte de célébrer la magnificence du Bleu à Paris. **Aude**, nos débats si passionnants vont me manquer... À très vite j'espère pour de nouvelles aventures !

Mahé, Bessou et Élo, pour votre soutien, votre gentillesse, votre humour et votre amitié.

À **Laurent, Noora, Nesrine, Hélios, Manon**, la team toulousaine d'internes et assistants de médecine nucléaire. **Andréa**, bienvenue dans l'aventure !

Thomas et Alexandra, j'ai trouvé en vous de véritables amis. À bientôt pour de nouvelles aventures canadiennes !

Ghyslaine et Philippe, merci pour votre soutien et votre gentillesse.

Evelyne, tu as été un soutien de la première heure en PACES. Je ne pourrai jamais te remercier assez pour ton amitié et ton aide précieuse dans les moments difficiles de cette année-là. Le stéthoscope que tu m'avais alors offert est encore dans ma blouse ! Je suis tellement heureux que tu sois présente à cette soutenance !

À vous, qui comptez énormément,

Mes parents, pour l'amour que vous faites rayonner dans notre famille, pour votre soutien sans faille et l'éducation que vous nous avez donnée. Vous avez nourri ma curiosité pour le monde, incité à rêver et oser. Merci.

Fanny, pour notre complicité, nos batailles d'enfants et notre amour inconditionnel. **Frédéric**, je suis très heureux que tu fasses partie de notre famille. À tous les moments ensemble, à Toulouse, au Pyla, Londres, Pékin, Shanghai, Tahiti...

Ma nièce et filleule Juliette, depuis le 30 avril 2014, tu es un rayon de soleil. Te voir grandir est un véritable bonheur. Tu as été un soutien immense durant ces années d'études. Promis, un jour, on ira faire un p'tit check papillon sur le Mont Fujiyama.

Mi Julia y mi Sebastián, queridos abuelos, por al amor y el orgullo que me dan. Sois ejemplo de éxito y rigor. Gracias por haberme transmitido sus valores. Estoy muy feliz que estén a mi lado en este día.

Mes grands-parents paternels, deux étoiles brillant dans le ciel de Bordeaux.

Montse, madrina, gracias por tu presencia infalible. Recuerdo todos los veranos a tu lado en Barcelona desde pequeño, el viaje a Londres (la tempura de Jamie, el nacimiento de Georges) y en Francia. ¡ Queda pendiente el viaje a Copenhague ¡

Marie, pour ton amour, ta force mais aussi pour ta folie... Qui court autour d'une tente en pleine nuit, par -10°C à 4700m, en plein Zanskar ?!

Odile, tata O, merci pour ta présence sans faille et ton amour depuis 27 ans. Tu fais vraiment partie de la famille.

Marc, ton soutien indéfectible m'est précieux. Merci pour ta patience durant ces années d'études. Du Blyde River Canyon (et son Leopard trail), à l'alerte rouge à Bora Bora, en passant par les routes enneigées de l'Outaouais, le feu à Tuhuata, les esprits du Machu Picchu et le froid d'Uyuni, j'ai déjà hâte d'affronter les prochaines péripéties. Tiki Toa n'est que le début de l'histoire.

Aux patients.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ANNEXES | 17 |
| LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX | 18 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES | 21 |
| INTRODUCTION | 23 |
| PARTIE 1 - Tumeurs neuro-endocrines intestinales | 24 |
| 1. Épidémiologie | 24 |
| 2. Classifications | 25 |
| 3. Histoire naturelle et pronostic | 26 |
| 4. La somatostatine et ses récepteurs | 27 |
| 5. Stratégie diagnostique | 28 |
| 6. Stratégie thérapeutique des TNE intestinales métastatiques | 31 |
| PARTIE 2 - RIV des TNE digestives par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE | 33 |
| 1. Principe général | 33 |
| 2. Données d'efficacité de la RIV par ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE | 35 |
| 3. Radiobiologie | 36 |
| 4. Effets du ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE | 39 |
| PROBLÉMATIQUE | 40 |
| TRAVAIL DE RECHERCHE | 42 |
| PARTIE 1 - Étude de corrélation entre les paramètres de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC et la dose absorbée tumorale après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. | 43 |
| PARTIE 2 - La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC pourrait prédire l'exposition au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. | 60 |
| CONCLUSION | 78 |
| BIBLIOGRAPHIE | 80 |
| ANNEXES | 87 |

LISTE DES ANNEXES

1. Poster présenté à la 19^{ème} Conférence annuelle de l'ENETS (10-11 mars 2022, Barcelone).
2. Poster présenté aux 8^{es} Journées Francophones de Médecine Nucléaire (24-26 mars 2022, Beffroi de Montrouge – Paris).
3. Running Poster présenté aux 8^{es} Journées Francophones de Médecine Nucléaire (24-26 mars 2022, Beffroi de Montrouge – Paris).
4. Abstract soumis et accepté à l'EANM 2022 (15-19 octobre 2022, Barcelone).

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

INTRODUCTION

- Figure 1. Répartition par site des NNE digestives.
- Figure 2. Rationnel de la classification OMS 2017-2019.
- Figure 3. Mécanismes de l'effet anti-tumoral de la somatostatine et de ses analogues.
- Figure 4. Effets physiologiques de la sérotonine.
- Figure 5. La TEP-TDM, un biomarqueur phénotypique pronostique.
- Figure 6. Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques.
- Figure 7. Représentation schématique du ^{177}Lu -DOTATATE.
- Figure 8. Schéma de désintégration du ^{177}Lu .
- Figure 9. Principe de la RIV des TNE.
- Figure 10. Effets ciblés et non ciblés de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE.
- Tableau 1. Classification OMS (2019) des NNE digestives.
- Tableau 2. Choix des MRP pour le bilan TEP-TDM des TNE digestives.

PARTIE 1

- Figure 11. Dose absorbée tumorale en fonction du rapport SUV_{peak} lésionnel / SUV_{mean} hépatique de la totalité des lésions.
- Figure 12. Dose absorbée tumorale en fonction du rapport SUV_{peak} lésionnel / SUV_{mean} hépatique chez les patients sous analogues de la somatostatine.
- Figure 13. Dose absorbée tumorale / activité injectée en fonction du rapport SUV_{peak} lésionnel / SUV_{mean} hépatique chez les patients sans analogue de la somatostatine.

- Figure 14. Exemples d'ajustements de courbes temps – activité en fonction du nombre d'acquisitions réalisées post injection.
- Tableau 3. Corrélation entre les volumes des lésions cibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et en TEMP-TDM après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE.
- Tableau 4. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles de ^{177}Lu -DOTATATE pour la totalité des lésions.
- Tableau 5. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles normalisées par l'activité injectée de ^{177}Lu -DOTATATE pour la totalité des lésions.
- Tableau 6. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles normalisées ou non par l'activité injectée de ^{177}Lu -DOTATATE selon le volume lésionnel ($\leq 3 \text{ cm}^3$ ou $> 3 \text{ cm}^3$).
- Tableau 7. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles normalisées ou non par l'activité injectée de ^{177}Lu -DOTATATE selon l'exposition à des analogues de la somatostatine au moment de l'acquisition TEP-TDM.

PARTIE 2

- Figure 15. Évolution de la proportion de patients lymphopéniques au fil des cycles.
- Figure 16. Paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE.
- Figure 17. Captation médullaire de ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE.
- Figure 18. Volume tumoral total captant le ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE.

- Figure 19. Captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC selon l'exposition préalable à des ASS.
- Figure 20. Paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE chez les patients non exposés aux ASS.
- Figure 21. Paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE chez les patients exposés aux ASS.
- Figure 22. AUC après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE selon la survenue d'une lymphopénie.
- Tableau 8. Caractéristiques des deux sous-groupes identifiés, lymphopénique ou non.
- Tableau 9. Captation splénique selon l'exposition à un traitement par ASS.
- Tableau 10. Captation et volume fixant spléniques selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, chez les patients non exposés aux ASS.
- Tableau 11. Captation et volume fixant spléniques selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, chez les patients exposés aux ASS.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

| | |
|--------|--|
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ASS | Analogues de la somatostatine |
| AUC | Area under the curve (Aire sous la courbe) |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| BSREM | Block sequential regularized expectation maximization |
| CgA | Chromogranine A |
| CNE | Carcinome neuro-endocrine |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EMA | European Medicines Agency |
| ENETS | European Neuroendocrine Tumor Society |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| FDA | US Food and Drug Administration |
| FDG | Fluorodésoxyglucose |
| FOV | Field of view (champ de vue) |
| GH | Growth hormone (Somatotropine, hormone de croissance) |
| GHRH | Growth hormone releasing hormone (Somatolibérine) |
| GTE | Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines |
| IC | Intervalle de confiance |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| LLN | Lower limit of normal |
| MIRD | Medical internal radiation dose |
| mTOR | Mammalian target of rapamycin |
| MRP | Médicament radio-pharmaceutique |
| NANETS | North American Neuroendocrine Tumor Society |
| NEM1 | Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 |
| NFS | Numération formule sanguine |
| NIH | National Institute of Health |
| NNE | Néoplasie neuro-endocrine |
| NSE | Énolase neurospécifique |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| OSEM | Ordered subsets expectation maximization |
| PRRT | Peptide receptor radionuclide therapy (Radiopeptidothérapie) |

| | |
|-------------------|--|
| RENATEN | Réseau national de référence pour la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines malignes rares sporadiques et héréditaires |
| RCP | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire |
| RIV | Radiothérapie interne vectorisée |
| SSTR | Récepteurs de la somatostatine |
| SUV | Standardized uptake value |
| TDM | Tomodensitométrie |
| TEL | Transfert d'énergie linéique |
| TEMP | Tomographie d'émission monophotonique |
| TEP | Tomographie par émission de positons |
| TNE | Tumeur neuro-endocrine |
| TNF- α | Tumor necrosis factor (Facteur de nécrose tumorale) |
| TNM | Tumor, Node, Metastases |
| TOF | Time of flight (Temps de vol) |
| TSH | Thyroid stimulating hormone (Thyréostimuline) |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) |
| VIP | Vasoactive intestinal peptide (Peptide vasoactive intestinal) |
| ^{18}F | Fluor 18 |
| ^{68}Ga | Gallium 68 |
| ^{68}Ge | Germanium 68 |
| ^{111}In | Indium 111 |
| ^{177}Hf | Hafnium 177 |
| ^{177}Lu | Lutétiem 177 |
| ^{90}Y | Yttrium 90 |
| 5-HIAA | acide 5-hydroxy-indol-acétique |

INTRODUCTION

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une modalité thérapeutique initialement développée dans les années 1940 pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (1). Le traitement repose sur l'exploitation de l'émission β^- de l'Iode 131, après s'être assuré de la captation d'Iode 123 par le tissu thyroïdien en place. La désintégration β^- de l'Iode 131 s'accompagnant également de l'émission de photons γ , une acquisition scintigraphique post-thérapeutique permet de vérifier la fixation du médicament radio-pharmaceutique (MRP) sur le tissu à irradier. La stratégie combinant l'utilisation de deux isotopes, l'un à visée diagnostique (^{123}I), l'autre thérapeutique (^{131}I) avec vérification par l'image, est le premier exemple de l'approche théranostique (néologisme dérivant de la contraction des termes « thérapie » et « diagnostic ») si chère à l'oncologie nucléaire (2). Ce concept, consistant à « traiter ce que l'on voit et voir ce que l'on traite », permet l'identification de biomarqueurs et donc une sélection appropriée des patients susceptibles de tirer un bénéfice d'une RIV.

Depuis la fin des années 1990 (3), cette démarche théranostique est utilisée dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines (TNE). Aujourd'hui, les TNE intestinales bien différenciées (grade 1 ou 2 selon la classification OMS 2017 (4)) métastatiques ou inopérables sont éligibles à une RIV par ^{177}Lu -DOTATATE en cas de surexpression de récepteurs de la somatostatine (SSTR) attestée par une TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC (5).

Le concept de théranostique s'inscrit dans la lignée naturelle de celui de l'hétérogénéité tumorale et de la médecine de précision. Décrite pour la première fois en 1976 par Nowell *et al.* (6), l'hétérogénéité tumorale reflète la myriade de sous-types tumoraux différents pouvant constituer un cancer, présentant chacun des signatures biologiques différentes, sous-tendant leurs pronostics différents. La « médecine personnalisée », notion en découlant, consiste en une prise en charge individualisée, adaptée aux caractéristiques moléculaires et phénotypiques d'une tumeur. Le raisonnement médical est axé sur l'identification de biomarqueurs, indicateurs de processus pathologiques ou de réponse à un traitement (d'après la définition proposée par le NIH en 1998), permettant selon leur fonction d'évaluer un risque de développer une pathologie (biomarqueur de risque), d'établir un diagnostic précis (biomarqueur diagnostique), de prédire l'évolution d'une pathologie (biomarqueur pronostique) ou de prédire la réponse thérapeutique (biomarqueur prédictif).

PARTIE 1

Tumeurs neuro-endocrines intestinales

1. Épidémiologie

Les néoplasies neuro-endocrines (NNE) constituent un ensemble de tumeurs relativement rares, essentiellement développées aux dépens du tractus broncho-pulmonaire (30,6%) et digestif (69,4%), représentant 0,46% des tumeurs malignes gastro-entéro-pancréatiques et bronchopulmonaires (7). Leur incidence, en constante augmentation depuis 50 ans, a été multipliée par 6 entre 1973 et 2017, passant de 1.09 à 6.98 pour 100 000 personnes (8). Cette

tendance concerne principalement les NNE grêliques et rectales, les stades localisés et grade I, renforçant l'hypothèse selon laquelle celle-ci est en partie liée à l'amélioration des techniques de détection de ces tumeurs (9).

La répartition des NNE digestives selon le site primitif est représentée par la figure 1.

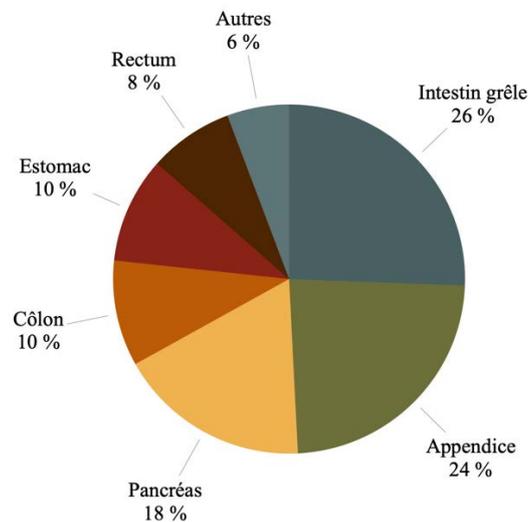


Figure 1. Répartition par site des NNE digestives (d'après (10)).

2. Classifications

Initialement considérées bénignes (11), les NNE ont fait l'objet de multiples définitions et classifications, successivement adoptées puis décriées. En 1963, une classification des TNE selon leur origine embryologique est publiée, distinguant celles dérivées de l'intestin antérieur (tractus bronchopulmonaire, estomac, système biliaire et pancréas, duodénum), intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice, côlon proximal) ou intestin postérieur (côlon distal et rectum) (12).

La première classification permettant une stratification du risque de malignité a été adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2010. Basée sur le niveau de différenciation, le grade et l'index de prolifération Ki67, elle distinguait trois grades : G1 et G2 bien différenciés (TNE) et G3 peu différencié (carcinome neuro-endocrine, CNE) (13).

Depuis 2017 pour les NNE pancréatiques et 2019 pour l'ensemble des NNE digestives (14), la classification OMS en vigueur assoit l'emploi du terme NNE, englobant TNE (bien différenciées) et CNE (peu différenciés). Elle contient quatre catégories, prenant en compte le site, le degré de différenciation (basé sur des critères cytologiques et histologiques), le grade (défini par le nombre de mitoses / 2mm², l'index Ki67, permettant de distinguer trois grades G1 : bas grade, G2 : grade intermédiaire, G3 : haut grade), associées au pronostic et notamment à la réponse thérapeutique (tableau 1). Elle reprend les trois catégories de la classification OMS 2010, auxquelles viennent s'ajouter les TNE de grade 3, reflétant le continuum possible entre TNE de grades 1, 2 et 3 (figure 2).

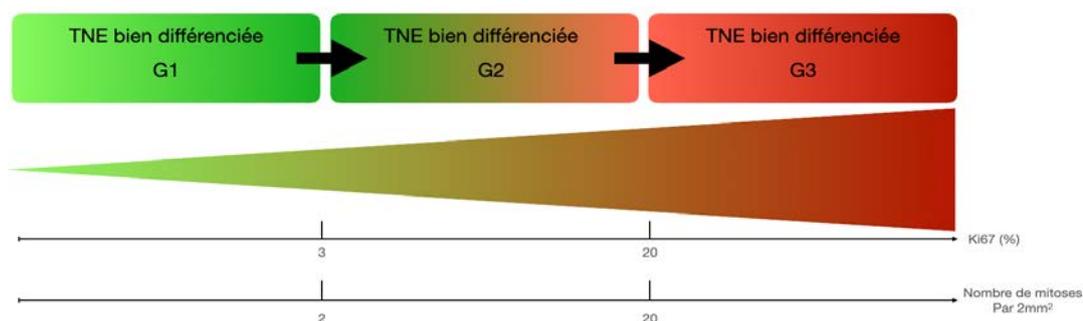


Figure 2. Rationnel de la classification OMS 2017-2019.

| Différenciation | Définition | Grade | Nombre de mitoses (pour 2mm ²) | Index Ki67 |
|-------------------|---------------------------|-------|--|------------|
| Bien différenciée | Tumeur neuro-endocrine | G1 | < 2 | < 3% |
| | | G2 | 2 - 20 | 3 - 20% |
| | | | > 20 | >20% |
| Peu différenciée | Carcinome neuro-endocrine | G3 | > 20 | > 20% |

Tableau 1. Classification OMS (2019) des NNE digestives.

3. Histoire naturelle et pronostic

L'histoire naturelle des TNE peut être résumée en trois phases :

1. Phase d'initiation permettant l'émergence d'un clone néoplasique.
2. Phase d'invasion locale durant laquelle le clone se développe au sein d'un organe, favorisée par les propriétés pro-angiogéniques des cellules neuro-endocrines.
3. Phase de dissémination métastatique.

La lente progression naturelle des TNE est compatible avec des survies prolongées : la survie globale médiane est de 112 mois (8).

Le pronostic de la maladie dépend essentiellement du stade au diagnostic, lui-même associé à l'extension de la maladie, mais également du grade tumoral, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique du patient, de la présence d'un syndrome carcinoïde ou cardiopathie carcinoïde au diagnostic, de marqueurs tumoraux (5-HIAA urinaire, CgA), d'altérations du bilan biologique (notamment hépatique). La proportion de stade IV (atteinte métastatique à distance) concerne 21% des patients atteints de TNE de grade 1, 30% de grade 2 et 50% de grade 3. La présence d'une atteinte régionale ou de métastases à distance est associée à un pronostic péjoratif (15).

4. La somatostatine et ses récepteurs

La plupart des TNE (70-90%) expriment intensément et de façon dérégulée les SSSTR, constituant une cible de choix pour l'imagerie fonctionnelle diagnostique, pronostique mais également pour le traitement.

La somatostatine est une neurohormone produite au niveau central par l'hypothalamus et au niveau périphérique par le pancréas, l'estomac et l'intestin. Elle agit via des récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G dont on distingue 5 sous-types (SSSTR1 à 5), différant par leur expression tissulaire, leur affinité pour la somatostatine et ses analogues, ainsi que par les voies de transduction qu'ils impliquent.

La somatostatine exerce une action inhibitrice paracrine sur les sécrétions hormonales centrales (GHRH, GH, TSH, ACTH) comme périphériques (insuline, glucagon, amylase pancréatique, sécrétions gastriques, cholécystokinine, VIP, gréline). Elle influence également la motilité gastro-intestinale et biliaire. De plus, elle présente une action anti-tumorale (16), en inhibant la dédifférenciation et la prolifération cellulaires, bloquant le cycle cellulaire tumoral, favorisant l'apoptose (via une sensibilisation des cellules au Fas-ligand et au TNF- α), restaurant l'inhibition de contact, mais également via ses propriétés anti-angiogéniques (inhibition de la prolifération cellulaire endothéliale et de la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF) et sa capacité à stimuler l'immunité anti-tumorale par activation des lymphocytes de type Natural Killer (figure 3).

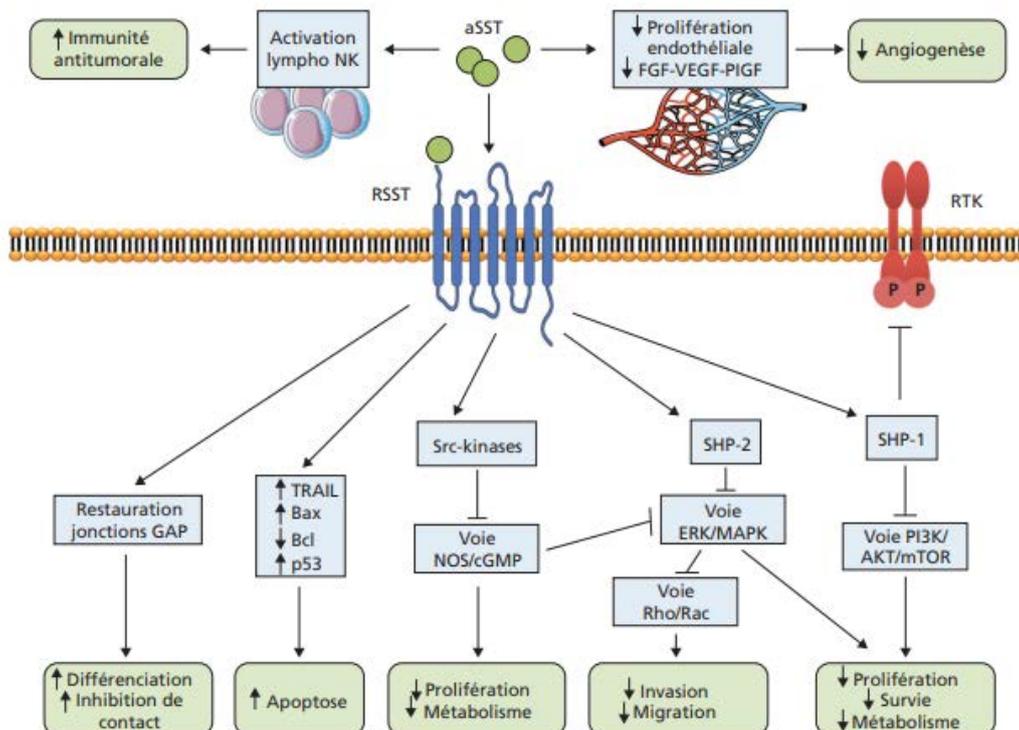


Figure 3. Mécanismes de l'effet anti-tumoral de la somatostatine et de ses analogues (17).

5. Stratégie diagnostique

Elle repose sur l'évaluation clinique du patient, la caractérisation de la lésion primitive, la détermination du grade tumoral et du stade de la maladie.

a. Clinique

Le diagnostic clinique des NNE digestives constitue un véritable enjeu. Alors que certaines s'accompagnent de syndromes cliniques parfois bruyants en lien avec les sécrétions tumorales, d'autres demeurent longtemps asymptomatiques, jusqu'à provoquer un syndrome de masse, des saignements ou des douleurs. Ainsi, leur présentation clinique souvent fruste conduit à un retard diagnostique parfois important (5-7 ans en moyenne), augmentant la probabilité de maladie métastatique au diagnostic (7).

Les TNE appendiculaires sont souvent diagnostiquées fortuitement sur une pièce opératoire d'appendicectomie et présentent un risque faible de métastases (2-8%). Les TNE coliques sont associées à un plus mauvais pronostic, fréquemment métastatiques hépatiques, par opposition aux TNE rectales typiquement de petite taille, localisées et asymptomatiques. Les TNE jéjunoléales sont plus volontiers métastatiques et symptomatiques (15%) (18).

Le classique syndrome carcinoïde (associant diarrhée, flush, hypotension, bronchospasme) et la cardiopathie carcinoïde associée dans 10-20% des cas sont dus à un relargage intermittent d'amines bioactives dans la circulation systémique, parmi lesquelles la sérotonine produite par les cellules entérochromaffines de Kulchitsky à partir du *L*-tryptophane alimentaire (19). Cette dernière est drainée par la veine porte, catabolisée par désamination oxydative en 5-hydroxy-indol-acétaldéhyde par la monoamine oxydase, lui-même oxydé en acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA). Le syndrome carcinoïde est plus fréquemment associé à la présence de métastases hépatiques permettant à la sérotonine de court-circuiter le métabolisme hépatique.

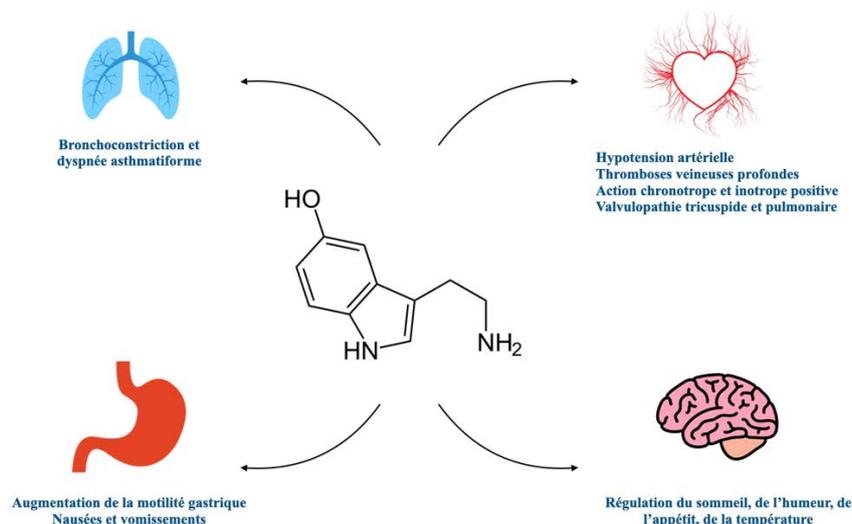


Figure 4. Effets physiologiques de la sérotonine.

Enfin, les TNE développées aux dépens des cellules entérochromaffines sont pro-fibrosantes, pouvant causer une fibrose voire une ischémie mésentérique, ou une fibrose endocardique.

b. Explorations biologiques

Les cellules neuro-endocrines synthétisent, stockent et sécrètent des hormones peptidiques, représentant des marqueurs utiles pour le diagnostic et/ou le suivi.

Le dosage sanguin de la chromogranine A reflète la masse tumorale et est un marqueur diagnostique fiable dont la sensibilité est meilleure dans les formes métastatiques (70-100%) que dans les formes localisées (10-50%). Il convient d'être vigilant aux causes de faux positifs, notamment en cas d'hypergastrinémie (prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, atrophie fundique ou infection à *H. pylori*) ou d'insuffisance rénale sévère (20).

Le 5-HIAA urinaire est spécifique des NNE du tractus digestif (spécificité de 90-100%), utile pour le diagnostic des TNE de l'intestin grêle et du côlon droit, notamment en cas de TNE métastatique ou fonctionnelle, mais également pour le suivi des TNE avec une concentration initialement haute. Son dosage doit être réalisé sur des urines collectées pendant 24 à 48h, après un régime alimentaire pauvre en tryptophane, excluant les compléments nutritionnels (20,21).

Le dosage du NT-proBNP peut être utilisé pour le dépistage et l'évaluation d'une éventuelle cardiopathie carcinoïde (20).

Enfin, l'énolase neurospécifique (NSE), longtemps considérée comme un marqueur de NNE, présenterait un intérêt plus important pour les CNE que pour les TNE, puisque sa concentration serait corrélée à la différenciation tumorale (20).

c. Imagerie médicale

La localisation du primitif et l'évaluation de l'extension de la maladie sont cruciales. L'imagerie occupe une place prépondérante dans la prise en charge des NNE. Différentes techniques peuvent être utilisées, le plus souvent conjointement pour augmenter la sensibilité et la spécificité de détection.

L'imagerie conventionnelle (20) a sa place dans le diagnostic, bilan d'extension ou encore dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Il est recommandé de réaliser une TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste iodé, incluant des acquisitions aux temps artériel et veineux portal. En effet, certaines tumeurs fortement vascularisées seront mieux visibles au temps artériel. Par ailleurs, une TDM thoracique peut être réalisée, notamment en cas de NNE métastatique ou localement avancée (T4, N1), si le primitif n'est pas connu, ou en cas de NEM1.

Une IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion est plus sensible que la TDM pour la détection des métastases hépatiques et osseuses. Aussi, une IRM abdomino-pelvienne peut être réalisée en complément d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Une imagerie cérébrale (IRM ou TDM) est recommandée par l'ENETS mais son inclusion dans le bilan d'extension initial n'est pas consensuelle du fait de la faible prévalence de métastases cérébrales dans les NNE (4% des patients) (22).

Une endoscopie digestive (iléo-coloscopie) est utile pour effectuer des biopsies ou dépister des néoplasies synchrones (23).

L'imagerie fonctionnelle, représentant un marqueur phénotypique, occupe une place prépondérante et croissante dans la prise en charge des NNE. On distingue deux sous-types : d'une part l'imagerie dite spécifique, incluant l'imagerie des SSTR (TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC, ayant pris le pas sur la scintigraphie à l' ^{111}In -pentetrotide) et de la captation ou stockage d'hormones (TEP-TDM à la ^{18}F -DOPA) ; d'autre part l'imagerie dite non spécifique, reposant sur la TEP au ^{18}F -FDG.

La confrontation des acquisitions réalisées à partir de MRP différents apporte des informations complémentaires concernant le degré de différenciation tumorale et son hétérogénéité, faisant de la TEP-TDM un biomarqueur à la fois diagnostique, pronostique et prédictif :

- Diagnostique, puisqu'elle permet notamment d'apporter des arguments en faveur d'une origine neuro-endocrine, d'effectuer une cartographie tumorale et de cibler les biopsies.
- Prédictif, puisqu'elle permet d'observer *in vivo*, et de façon non invasive, l'expression et la distribution des SSTR, ciblés par la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, et donc de mieux sélectionner les patients éligibles à ce traitement.
- Pronostique, puisqu'elle permet d'apprécier le degré de différenciation des tumeurs, révélant leur agressivité biologique.

En effet, au cours de leur évolution naturelle, les TNE subissent un processus de dédifférenciation (figure 5) consistant en une diminution d'expression membranaire de SSTR (reflétée par une diminution de la fixation du ^{68}Ga -DOTATOC) parallèlement à une augmentation de leur métabolisme (reflétée par une captation plus intense de ^{18}F -FDG), traduisant leur agressivité élevée (24).

Le choix du MRP diagnostique dépend donc du grade (Ki67 < ou > 10%), de l'origine embryologique (tableau 2), de l'objectif de l'examen (recherche de primitif, quête d'arguments en faveur d'une origine neuro-endocrine, bilan d'extension ou éligibilité à une RIV par ^{177}Lu -DOTATATE). La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC est recommandée chez tous les patients ayant une TNE métastatique, ou à risque de métastase régionale ou à distance. La TEP-TDM au ^{18}F -FDG est quant à elle recommandée en cas de TNE à Ki67 élevé (> 10%) (25) ou de TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC négative.

| Type de NNE | Stratégie diagnostique (0 : non indiqué, I : premier choix, II : deuxième choix, III : troisième choix) | | |
|------------------------------|--|---|--|
| | ^{68}Ga -DOTATOC | ^{18}F -DOPA | ^{18}F -FDG |
| TNE de l'intestin antérieur | I | 0 | I |
| TNE de l'intestin moyen | I | I | II |
| TNE de l'intestin postérieur | II | II | I |
| TNE de primitif inconnu | I si primitif intestinal antérieur suspecté | I si primitif intestinal moyen suspecté | I si primitif intestinal postérieur suspecté |

Tableau 2. Choix des MRP pour le bilan TEP-TDM des TNE digestives (adapté de (26)).

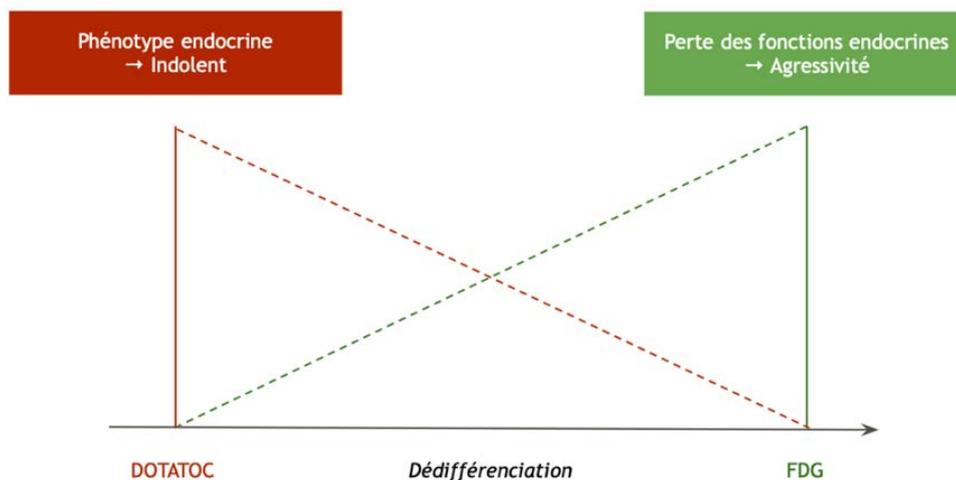


Figure 5. La TEP-TDM, un biomarqueur phénotypique pronostique.

d. Diagnostic anatomopathologique

L'étude anatomopathologique est la pierre angulaire du diagnostic des NNE, permettant d'affirmer le diagnostic (27) et d'apporter des informations pronostiques (grade). Il existe un réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des NNE (TENpath), représenté par des correspondants régionaux. Une double lecture est indispensable pour les TNE considérées comme peu différenciées lorsque l'index Ki67 est inférieur à 50%, les TNE considérées comme bien différenciées avec un Ki67 compris entre 20 et 50%, toute suspicion de TNE de phénotype immunohistochimique incomplet, ou suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuro-endocrine (20).

6. Stratégie thérapeutique des TNE intestinales métastatiques

La prise en charge des NNE est multidisciplinaire, faisant intervenir oncologues médicaux et radiothérapeutes, chirurgiens, endocrinologues, anatomopathologistes, médecins nucléaires et radiologues mais aussi spécialistes de soins de support, réunis dans des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) expertes du réseau RENATEN (Réseau national de référence pour la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines malignes rares sporadiques et héréditaires), branche du GTE (Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines, société savante fédérant les différents spécialistes impliqués dans la prise en charge des NNE).

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (20) décrit l'arsenal thérapeutique des TNE digestives métastatiques (figure 6). Les analogues de la somatostatine (ASS : Lanréotide et Octréotide), utilisés à visée symptomatique et anti-tumorale (17), en représentent la première ligne (essais PROMID (28) et CLARINET (29)). L'Éverolimus (inhibiteur oral de mTOR) est un traitement de seconde ligne ayant prouvé son efficacité par rapport à un placebo chez des

patients atteints de TNE digestives métastatiques non fonctionnelles (30). Les traitements loco-régionaux tels que la chirurgie du primitif ou des métastases (résection ou ablation par radiofréquence), ou encore l'embolisation intra-artérielle hépatique peuvent être discutés dans un objectif de bénéfice de survie ou de contrôle symptomatique (20).

Malheureusement, d'autres agents anti-angiogéniques (tels que le Sunitinib) ou cytotoxiques (Témozolomide et Streptozocine) utilisés dans la prise en charge des TNE pancréatiques ne sont pas aussi efficaces dans le cas des TNE intestinales (20).

Aussi, l'arsenal thérapeutique des TNE intestinales métastatiques et progressives sous ASS est restreint. C'est dans cette situation que la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE prend sa place. Ce traitement ciblé, approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments en 2017 et la FDA (US Food and Drug Administration) en 2018, fait l'objet de la seconde partie de cette introduction.

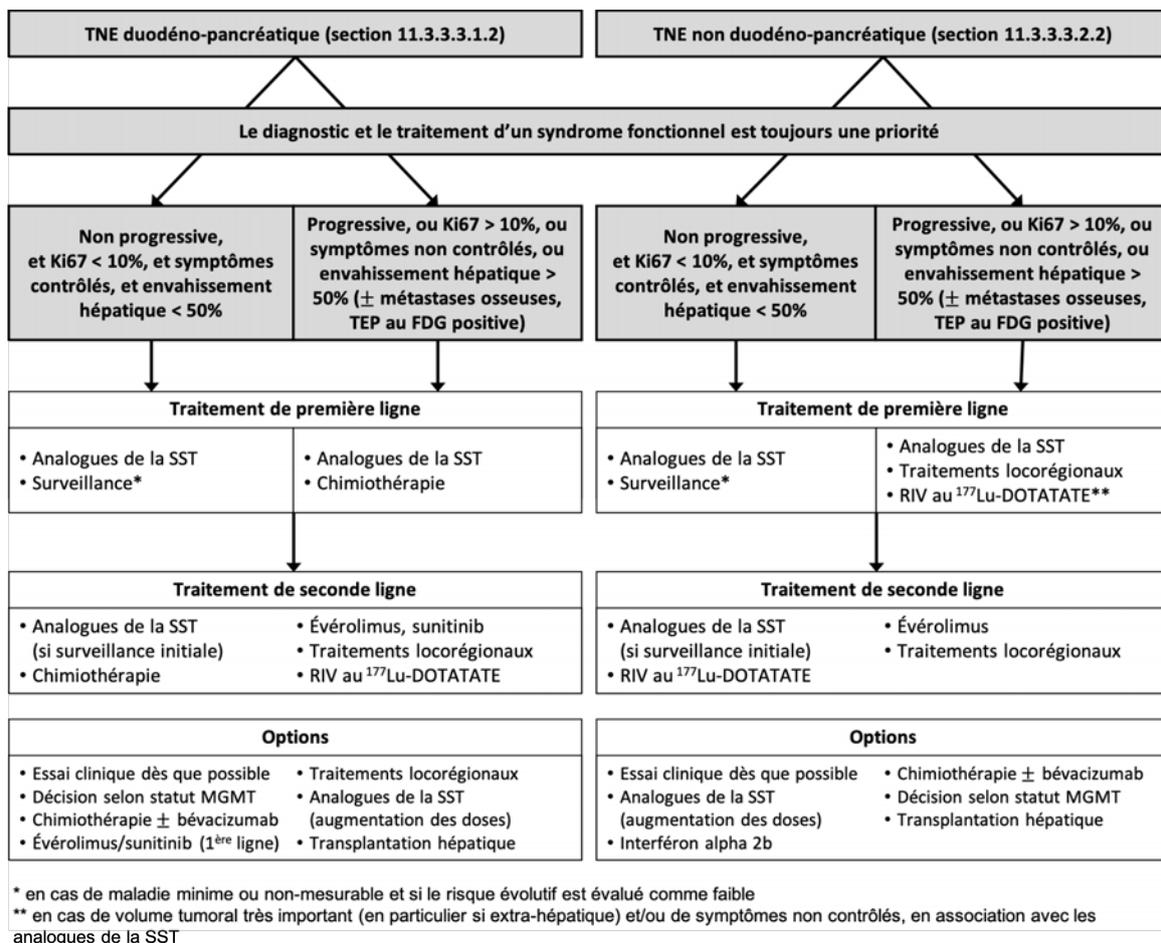


Figure 6. Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques (20).

PARTIE 2

RIV des TNE digestives par ^{177}Lu -DOTATATE

1. Principe général

La RIV repose sur une irradiation sélective des tissus tumoraux par un MRP. Dans le cas des TNE intestinales, il s'agit du ^{177}Lu -DOTATATE (^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-octréotate), se composant (31) :

- D'un vecteur peptidique, agoniste des SSTR (essentiellement le deuxième sous-type : SSTR2), assurant le transport de l'isotope et un ciblage spécifique. Il permet l'internalisation du complexe MRP – SSTR et la séquestration lysosomale du MRP.
- D'un chélateur, DOTA (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique), assurant une complexation stable de l'isotope *in vivo*.
- D'un isotope radioactif, le ^{177}Lu , à l'origine de l'effet thérapeutique du MRP.

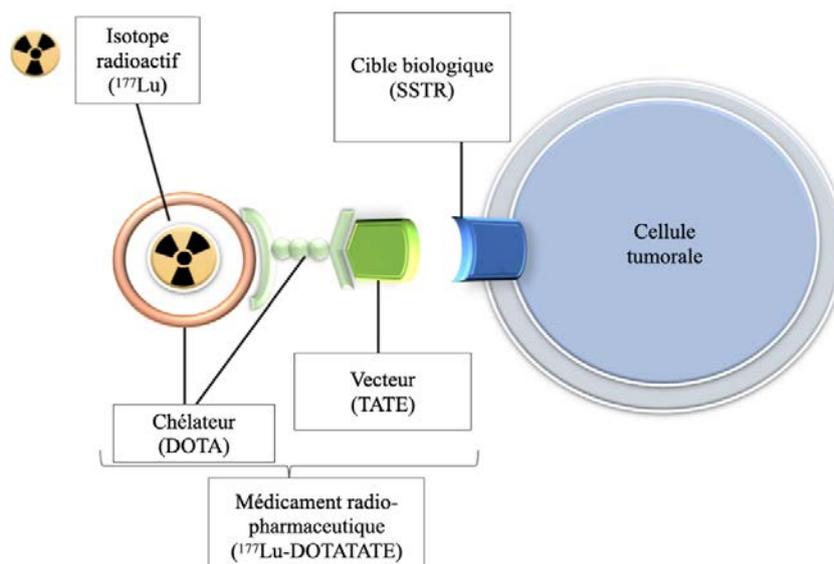


Figure 7. Représentation schématique du ^{177}Lu -DOTATATE (adapté de (32)).

Les caractéristiques de l'isotope radioactif (demi-vie physique, types et énergies des rayonnements émis) conditionnent la quantité de dose délivrée au tissu cible, sa distribution spatiale, mais également la possibilité d'acquisitions scintigraphiques post-thérapeutiques ainsi que les contraintes de radioprotection inhérentes au traitement.

Le Lutétium (^{177}Lu) se désintègre spontanément en Hafnium stable (^{177}Hf). Sa demi-vie physique est de 6,647 jours. Il émet des particules β - dotées d'une énergie maximale de 0,498 MeV, permettant une pénétration tissulaire moyenne de 0,67 mm, et maximale de 2,2 mm. Des photons γ de faible énergie (113 et 208 keV), permettant l'acquisition de scintigraphies post-thérapeutiques (Figures 8 et 9).

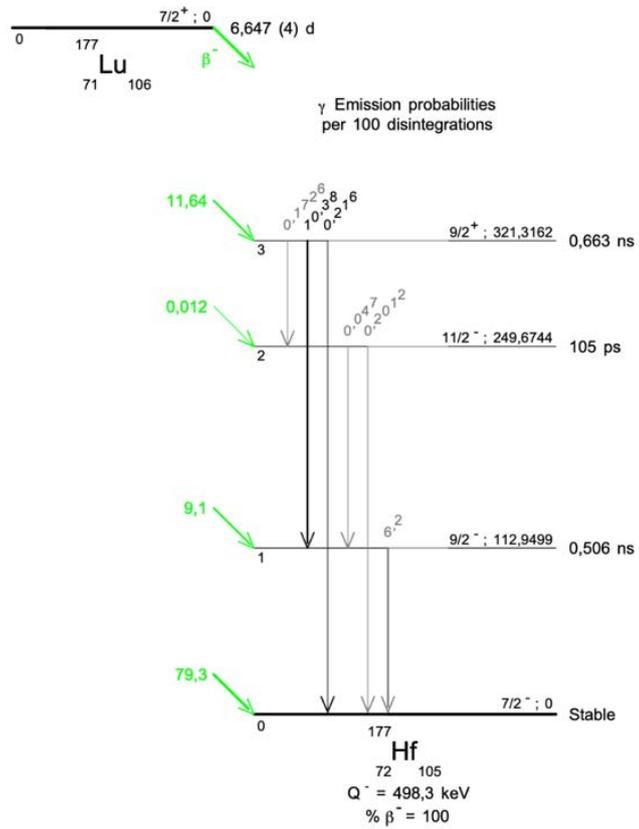


Figure 8. Schéma de désintégration du ^{177}Lu (BNM – LNHB/CEA – Table des radionucléides).

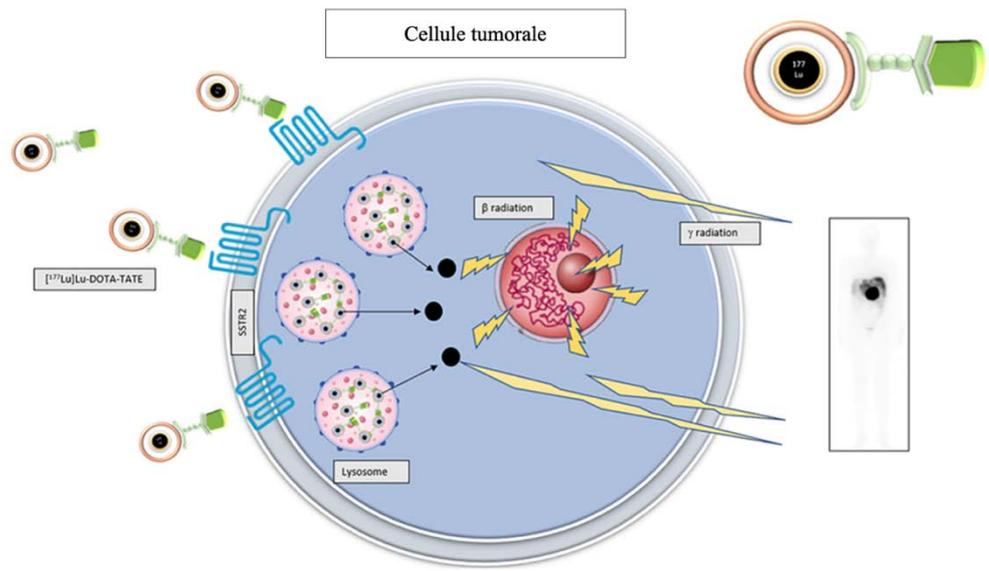


Figure 9. Principe de la RIV des TNE (adapté de (32))

2. Données d'efficacité de la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a été approuvé dans l'Union Européenne par l'EMA en 2017 (qui considère qu'il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique nécessitant une surveillance renforcée) et aux États-Unis par la FDA en 2018. Il a fait l'objet d'un avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé en juillet 2018, actant l'inscription de ce médicament sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Le service médical rendu est considéré important dans le traitement des TNE intestinales, avec une amélioration modérée du service médical rendu. Ces autorisations et avis sont consécutifs à la publication en 2015 des résultats de l'essai clinique NETTER-1.

Cette étude de phase III multicentrique internationale (41 centres répartis dans 8 pays) a évalué la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez des patients atteints de TNE de l'intestin moyen, métastatiques, inopérables, bien différenciées, de grade 1 ou 2, exprimant intensément les SSTR (selon une scintigraphie pré-thérapeutique à l'¹¹¹In-Pentétréotide), progressives selon les critères RECIST. Les patients étaient randomisés entre une RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (4 cycles de 7,4 GBq chacun, espacés de 8 semaines) associée à de l'Octréotide (30mg toutes les 4 semaines) ou Octréotide seul (60mg toutes les 4 semaines). Les premiers résultats (33) mettaient en évidence un bénéfice significatif sur la durée de survie sans progression (avec une médiane non atteinte pour le bras traité par RIV, contre 67 mois dans le bras traité par Octréotide seul), associé à un meilleur taux de réponse (19% contre 3%). De plus, il a été démontré un bénéfice significatif sur l'état de santé global (avec un délai de détérioration de la qualité de vie de 28,8 mois dans le groupe traité par RIV contre 6,1 mois), les fonctions physiques, l'asthénie, les douleurs, la diarrhée ou la santé mentale (34).

En revanche, bien qu'elle confirme le profil sûr de ce traitement, l'analyse finale publiée en décembre 2021 (35) ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les deux bras.

Ainsi, selon les recommandations ENETS 2016, ESMO 2020 et NANETS 2020, l'avis émis par l'EMA et le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (5,20,36–38), le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est indiqué comme traitement de première ou seconde ligne des TNE intestinales métastatiques non résécables, en cas de progression et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou envahissement hépatique > 10%, et/ou volume tumoral très important, à condition que soit mise en évidence une expression forte et homogène des SSTR en TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC (fixation tumorale ≥ fixation hépatique).

Le traitement comporte 4 cycles espacés de 8 semaines, consistant chacun en l'injection de 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, sous couvert d'une perfusion d'une solution d'acides aminés à visée néphroprotectrice et d'un traitement antiémétique. Les cycles peuvent être espacés d'au maximum 16 semaines en cas de toxicité, avec une éventuelle concession d'activité injectée de 50%. Il est recommandé de respecter un délai de 30 jours entre l'injection d'ASS à longue durée d'action et la RIV, réduit à 24h pour les ASS de courte durée d'action (5).

3. Radiobiologie

Bien que les particules mises en jeu par la RIV et par la radiothérapie externe produisent les mêmes types d'évènements physiques (ionisation et excitation), la radiobiologie de l'irradiation externe ne peut pas être extrapolée à la RIV, différant en termes de débits et de distribution de la dose. En effet, la RIV se caractérise par la mise en jeu de particules α , β et électrons Auger, une irradiation hétérogène et prolongée, à bas débit de dose (0,1-1 Gy/h), ainsi qu'une dosimétrie régie par le formalisme du MIRD. À l'inverse, la radiothérapie externe consiste en une irradiation plus homogène de la zone traitée par des photons ou électrons, à haut débit de dose (60-120 Gy/h), en multiples fractions, et repose sur une dosimétrie plus précise.

a. Radiobiologie des rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont un flux de particules dont l'énergie est suffisante pour ioniser la matière qu'ils traversent, c'est-à-dire arracher un électron du cortège électronique d'un atome rencontré. S'en suivent des modifications physico-chimiques et chimiques de la matière étant à la base de l'effet biologique de la RIV.

Le ^{177}Lu se désintègre spontanément en ^{177}Hf , selon une désintégration de type β^- , caractérisée par l'émission d'un électron (e^-) et d'un antineutrino ($\bar{\nu}_e$) :



La particule β^- est directement ionisante et possède un pouvoir pénétrant dans la matière dépendant de son énergie, conditionnant le parcours maximal au terme duquel elle a transféré toute son énergie au milieu. Lors de son parcours, elle transfère une quantité d'énergie reflétée par le transfert linéique d'énergie (TEL, exprimé en $\text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$), défini comme le rapport de l'énergie moyenne localement transmise au milieu par une particule chargée sur une distance donnée. Le TEL des particules β^- du ^{177}Lu est relativement faible ($1 \text{ keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$).

Des particules secondaires sont mises en jeu lors de l'ionisation de la matière par la particule β^- . En effet, lorsqu'un électron du cortège électronique d'un atome de la matière est arraché, une vacance électronique est créée, conduisant au comblement de cette dernière par un électron d'une couche plus périphérique, lequel gagne en énergie de liaison en libérant de l'énergie sous forme de photon X de fluorescence, ou bien en transférant son excès d'énergie à un électron Auger à son tour éjecté. L'électron d'émission Auger est également responsable d'altérations de la matière.

L'approche dosimétrique utilisée en RIV est basée sur le formalisme du MIRD (39), nécessitant de déterminer l'activité cumulée \tilde{A} dans la source S pendant un temps T, et l'utilisation de facteurs S représentant la dose absorbée dans la région cible T par désintégration dans la source.

$$D(r_T, T_D) = \sum_{..} \tilde{A}(r_s, T_D) S(r_T \leftarrow r_s)$$

b. Radiobiologie cellulaire

Les rayonnements ionisants peuvent directement ioniser les constituants cellulaires ou avoir une action indirecte via la radiolyse de l'eau. Cette dernière induit un déséquilibre entre les défenses antioxydantes cellulaires et les espèces réactives de l'oxygène, conduisant à un stress oxydatif pouvant léser de nombreuses cibles biologiques, parmi lesquelles en première ligne acides nucléiques mais également membranes cellulaires et mitochondries.

La cible préférentielle des rayonnements ionisants est la molécule d'ADN. Ces derniers provoquent des altérations de bases, pontages ADN-ADN ou ADN-protéines, cassures simple ou double-brins. La survie d'une cellule irradiée dépend du rapport entre le nombre et la complexité des lésions d'ADN induites et les capacités de réparation cellulaire mises en jeu. Trois situations peuvent se présenter (40) :

- Une réparation complète et fidèle des lésions permet la poursuite du cycle cellulaire.
- Une accumulation d'aberrations chromosomiques, due à l'association de lésions complexes et d'une altération des mécanismes de réparation de l'ADN, conduit à une mort cellulaire essentiellement par apoptose ou mort mitotique.
- Une réparation incomplète ou incorrecte viable peut conduire à une instabilité génétique favorisant le développement de cancers radio-induits.

Historiquement prévalait la théorie de la cible, selon laquelle l'irradiation n'induirait d'altérations que dans les cellules directement ciblées par le MRP et leurs voisines directes (par effet cross-fire). Néanmoins, des effets non ciblés existent, incluant les effets bystander et abscopal (41). Le premier réunit l'ensemble des dommages survenant dans des cellules non irradiées, suggérant l'existence d'échanges de signaux cytokiniques entre les cellules du tissu irradié. Ce phénomène compenserait une éventuelle hétérogénéité de distribution du MRP, contribuant à un meilleur effet thérapeutique. Le second relie une irradiation localisée à une régression tumorale à distance du site ciblé, par circulation de facteurs relevant de l'immunité anti-tumorale. Ces deux effets, soulignant l'importance du micro-environnement dans la réponse à l'irradiation, surviendraient préférentiellement après une irradiation à bas débit de dose telle que la RIV (40).

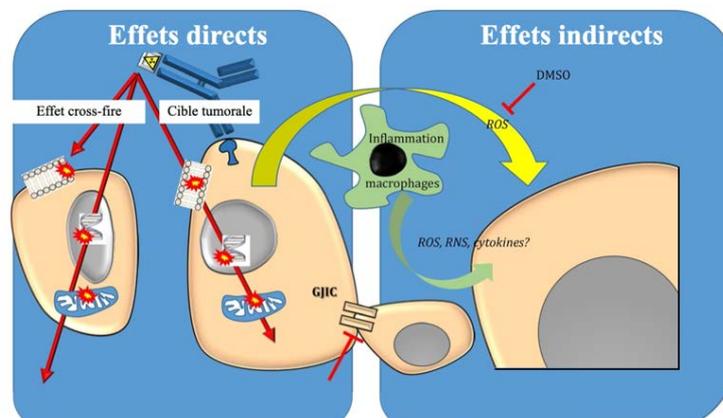


Figure 10. Effets ciblés et non ciblés de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (adapté de (40)).

D'autres facteurs - tels que la radiosensibilité intrinsèque, le cycle cellulaire et l'oxygénation - influencent l'effet de l'irradiation, complexifiant la compréhension mais également la prédiction de l'effet attendu (40).

c. Radiobiologie tissulaire

L'organisation des tissus conditionne le délai d'apparition des lésions, ainsi que leur caractère réversible. Nous distinguons :

- Les tissus hiérarchisés à renouvellement rapide (cellules épithéliales ou hématopoïétiques) dont les lésions apparaissent précocement et sont généralement réversibles.
- Les tissus non hiérarchisés à renouvellement lent (tissu conjonctif nerveux, vasculaire, hépatique, rénal) dont les lésions apparaissent plus tardivement mais sont généralement irréversibles.

Classiquement, les effets biologiques des rayonnements ionisants sont dichotomisés en deux catégories :

- Les effets déterministes, survenant précocement, de façon obligatoire au-delà d'une certaine dose seuil, de gravité proportionnelle à la dose.
- Les effets stochastiques, survenant aléatoirement (avec une probabilité d'apparition proportionnelle à la dose), tardivement, sans dose seuil, et de gravité indépendante de la dose.

d. Particularités de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE

Après l'injection du ^{177}Lu -DOTATATE et une phase de biodistribution sanguine, le MRP se fixe sur les SSTR présents à la surface des cellules tumorales ou de certaines cellules saines (par exemple spléniques, surrénaliennes, hypophysaires ou thyroïdiennes) (86). L'irradiation se poursuit selon la demi-vie effective (T_{eff}) du MRP, calculée à partir des demi-vies physique (T_{phy}) de l'isotope et biologique (T_{bio}) du vecteur, selon la relation : $1/T_{\text{eff}} = 1/T_{\text{phy}} + 1/T_{\text{bio}}$. Chaque administration provoque une irradiation prolongée à très bas débit de dose.

Les quantités massiques du vecteur étant très faibles, ce dernier n'a pas d'action pharmacologique. L'effet thérapeutique est donc essentiellement médié par l'irradiation. L'action anti-tumorale et la toxicité induite par le traitement sont par conséquent principalement liées à la dose délivrée aux tissus tumoraux et sains. Ainsi, la dose absorbée serait un biomarqueur utile permettant d'optimiser la balance bénéfice – risque du traitement (42), ouvrant des perspectives de personnalisation du traitement en ajustant l'activité injectée ou le nombre de cycles administrés.

4. Effets du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Nous distinguerons effets déterministes et stochastiques.

a. Effets déterministes

Il s'agit des effets anti-tumoraux décrits dans le paragraphe 2 (« Données d'efficacité de la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ») et certains effets indésirables médicamenteux précoces, essentiellement hématologiques et rénaux.

Dans les jours – semaines suivant le traitement, et au fur et à mesure des cycles, des complications hématologiques précoces, transitoires et rarement sévères sont observées, conduisant à une concession posologique ou temporelle dans 4% des cas (43). Les toxicités hématologiques limitantes les plus fréquentes sont la thrombopénie (23-48% G1-G2, 2-14% G3-G4) et l'anémie (14-83% G1, 9-63% G3-G4) (43). La toxicité infraclinique la plus courante est la lymphopénie, définie comme une baisse du nombre de lymphocytes circulants (< 1 500 / mm³). Il ne s'agit pas d'une toxicité limitante, puisqu'elle ne conduit pas à une concession posologique ou à un report des cycles suivants. En revanche, la radiosensibilité des lymphocytes est étudiée depuis des décennies, et reflèterait la radiosensibilité individuelle (44–46).

Une néphrotoxicité est également possible du fait de l'élimination rénale quasi-exclusive et d'une réabsorption tubulaire de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Celle-ci est nettement moins fréquente depuis l'arrêt d'utilisation d'⁹⁰Y et l'administration d'une solution d'acides aminés contenant de la *L*-lysine et *L*-arginine. Le risque de survenue d'une toxicité rénale de grade 3 ou 4 est aujourd'hui très faible : la majorité des études n'ont pas rapporté de tels cas.

b. Effets stochastiques

Des syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës ont été observés, apparaissant tardivement, en moyenne 29 mois et 55 mois respectivement après la première administration de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (5). Ces néoplasies myéloïdes relatives à la RIV sont rares, avec un risque de survenue inférieur à 4% (47–49), mais graves. Leurs facteurs de risque n'ont pas été clairement identifiés mais un âge supérieur à 70 ans, une fonction rénale altérée, une cytopénie initiale, une exposition préalable à des agents alkylants (50) ou à de la radiothérapie favoriseraient leur survenue.

PROBLÉMATIQUE

Les résultats initiaux de l'essai NETTER-1 soulignent la supériorité de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE par rapport aux ASS seuls en termes de survie sans progression, réponse et amélioration de la qualité de vie dans le cadre de la prise en charge des TNE d'origine intestinale, bien différenciées (G1-2), métastatiques, inopérables (33), dont la surexpression de SSTR a été prouvée par une imagerie fonctionnelle des SSTR (par exemple une scintigraphie à l' ^{111}In -pentatéotide ou une TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC).

Malheureusement, 15 à 30% des patients progressent en cours de traitement et 10 à 15% dans les 6 à 12 mois après la fin du traitement (51). Les données de NETTER-1 actualisées à 5 ans, publiées en décembre 2021, rapportent une perte du bénéfice initialement décrit (35).

Optimiser le traitement apparaît donc nécessaire afin de rendre plus durables les effets thérapeutiques du ^{177}Lu -DOTATATE. Dans cette logique, le schéma posologique fixe prévu par l'Autorisation de Mise sur le Marché est débattu (32,55). Dépasser cette contrainte en personnalisant l'activité administrée pourrait permettre à davantage de patients d'atteindre une dose absorbée tumorale plus élevée. Parallèlement, limiter la dose absorbée des organes sains est nécessaire afin d'éviter l'induction de toxicités.

La désintégration β^- du ^{177}Lu s'accompagnant d'une émission de photons γ , des scintigraphies post-thérapeutiques sont permises, permettant le calcul et donc la vérification de la dose absorbée par les tissus sains et tumoraux. Controversée au sein de la communauté de médecine nucléaire (60,61), la dosimétrie clinique actuelle est chronophage et difficilement compatible avec l'activité quotidienne d'un service de médecine nucléaire. Par ailleurs, son caractère rétrospectif constitue une limite supplémentaire à son utilisation à des fins de personnalisation de l'activité injectée.

Aussi, l'identification de biomarqueurs permettant de prédire la dose absorbée et l'effet thérapeutique (anti-tumoral comme toxique) semble incontournable. Parmi les potentiels candidats, la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC suscite un intérêt certain (52–54). Notre objectif est d'évaluer la capacité de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC à prédire la dose absorbée tumorale et la lymphopénie (toxicité infraclinique considérée comme un marqueur d'exposition au ^{177}Lu -DOTATATE).

Ce travail s'articule en deux parties. La première est une étude de corrélation entre les paramètres de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et la dose absorbée tumorale après le premier cycle de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE chez des patients atteints de TNE d'origine intestinale, bien différenciées (G1-2), métastatiques, inopérables. Dans une seconde partie, nous proposons une évaluation préliminaire de cette approche en étudiant le lien entre la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et la lymphopénie.

TRAVAIL DE RECHERCHE

PARTIE 1.

Étude de corrélation entre les paramètres
de la TEP au ^{68}Ga -DOTATOC
et la dose absorbée tumorale après
le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE

INTRODUCTION

Les options thérapeutiques validées dans la prise en charge des TNE intestinales bien différenciées (grade 1 ou 2) métastatiques sont limitées. L'essai de phase III NETTER-1 a mis en évidence la supériorité de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (ou PRRT) par rapport aux analogues de la somatostatine dans la prise en charge de ces néoplasies (33). L'éligibilité à un traitement par PRRT dépend de la surexpression tumorale des récepteurs de la somatostatine, révélée par une hyperfixation en TEP-TDM d'un traceur compagnon, le ^{68}Ga -DOTATOC. Aujourd'hui, conformément à l'autorisation de mise sur le marché, le schéma thérapeutique est fixe, constitué de 4 cycles de 7.4 GBq de ^{177}Lu -DOTATATE chacun, espacés de 8 semaines (5).

Cette stratégie « one-size-fits-all » est source de débats (32,55). Des perspectives de personnalisation du traitement sont étudiées, essentiellement basées sur l'estimation de la dose absorbée par les organes à risque et le tissu tumoral, dans l'objectif de maximiser l'irradiation du tissu tumoral, tout en contrôlant les toxicités liées à l'irradiation des tissus sains. Ces études dosimétriques nécessitent plusieurs acquisitions scintigraphiques post-thérapeutiques permettant la visualisation et la quantification de la captation tissulaire tumorale et des organes à risque. Elles manquent de standardisation, notamment en termes de type et de nombre d'acquisitions post-thérapeutiques nécessaires, de délimitation des volumes ou encore de méthode de calcul de la dose absorbée. Enfin, elles revêtent un caractère rétrospectif et sont difficilement compatibles avec l'activité quotidienne des services de médecine nucléaire.

Aussi, l'identification de méthodes de substitution à la dosimétrie clinique actuelle permettant de prédire la dose absorbée avant le traitement, compatibles avec une activité clinique quotidienne, semble nécessaire dans une fin d'amélioration de l'index thérapeutique. Ainsi, nous avons mené une étude monocentrique rétrospective de corrélation entre les SUVs des lésions tumorales en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et la dose absorbée par ces lésions cibles après le premier cycle de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE.

Notre postulat méthodologique repose sur deux hypothèses principales :

- *Première hypothèse* : Bien que les profils d'affinité du DOTATOC et du DOTATATE pour les différents sous-types de SSTR soient différents *ex vivo*, nous considérons équivalentes les biodistributions des deux vecteurs *in vivo* (56).
- *Seconde hypothèse* : Du fait de l'internalisation du médicament radio-pharmaceutique dans les lésions tumorales et de l'absence de relargage, la demi-vie biologique de ce dernier est considérée comme infinie dans les tumeurs. Par conséquent, la demi-vie effective dépend essentiellement de la demi-vie physique. La dose absorbée par cible dépend donc principalement de la captation maximale initiale du médicament radio-pharmaceutique (57).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Ce travail rétrospectif monocentrique est ancillaire de l'étude GENEBIOLuNET (Numéro ID-RCB/EudraCT: 2018-001399-39), dont le promoteur est le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et l'investigateur principal est le Professeur Isabelle Berry.

Population

Les patients étudiés, âgés d'au moins 18 ans, sont suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole pour une TNE intestinale, confirmée histologiquement, bien différenciée, de grade 1 ou 2 selon la classification OMS 2017 (4), métastatique, en progression clinique ou iconographique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, IRM hépatique ou TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC).

L'indication d'un traitement par ^{177}Lu -DOTATATE a été discutée et validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire du Réseau National des Tumeurs Neuro-Endocrines (RENATEN), coordonnée par le Professeur Rosine GUIMBAUD.

Les patients ont reçu une information claire, loyale et appropriée concernant les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels de la RIV, et ont exprimé leur non-opposition à la participation à cette étude.

Imagerie pré-thérapeutique

Une TEP pré-thérapeutique au ^{68}Ga -DOTATOC a été réalisée dans les trois mois précédant l'initiation de la RIV. L'acquisition a été réalisée 60 minutes après l'injection intra-veineuse de 2MBq/kg de ^{68}Ga -DOTATOC, synthétisé dans les laboratoires de la radiopharmacie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole, à partir d'une trousse SOMATOKIT TOC® (^{68}Ga -édotrétotide, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, France) marquée au ^{68}Ga , élué d'un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (Gallia Pharm, Eckert Ziegler).

L'acquisition TEP-TDM a été réalisée du vertex à mi-cuisses par une caméra digitale TOF Discovery MI (GE Healthcare 5 rings, matrice 256x256, 5 pas de 2 minutes, reconstruction BSREM, FOV 50cm / $\beta = 450$, FOV 60cm / $\beta = 550$), couplée à une TDM de repérage anatomique et correction d'atténuation (CT 100kV, rotation 0.5s).

Modalités de traitement

Comme dans l'étude NETTER-1, tous les patients ont reçu une injection intra-veineuse lente (50mL/h) d'un cycle de 7,4 GBq de ^{177}Lu -oxodotrétotide ($[^{177}\text{Lu}]$ -DOTA⁰-Tyr³-Octrétate ou ^{177}Lu -DOTATATE ou LUTATHERA®, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis

Pouilly, France), au moins 4 semaines après l'arrêt des analogues de la somatostatine à libération prolongée. L'injection du MRP a été réalisée sous couvert d'une administration intraveineuse d'un litre de solution d'acides aminés (LysaKare®, Chlorhydrate de *L*-Lysine 2,5% et Chlorhydrate de *L*-Arginine 2,5%) à un débit de 250ml/h.

Imagerie post-thérapeutique

Des acquisitions TEMP-TDM abdomino-pelviennes ont été réalisées chez 13 patients après le premier cycle de traitement (respectivement à 4, 24, 48, 144h post-injection) sur une caméra Discovery NM/CT670 (GE Healthcare, collimateurs moyenne énergie, body contour, fenêtre d'énergie de 208 keV \pm 10% + fenêtres de scatter de 178 keV \pm 5% et 241 keV \pm 5%, Matrice 128x128, 60 projections, 40s /projection). Les reconstructions ont été effectuées sur une station de travail XELERIS™ (GE Healthcare, OSEM 5 itérations, 10 subsets, filtre Butterworth, correction d'atténuation, de diffusion et de volume partiel).

Analyse des images TEP

Nous avons choisi entre 5 et 10 lésions cibles par patient, incluant la lésion primitive si elle était en place, des adénopathies ainsi que des métastases, dans un objectif d'échantillonnage représentatif de l'étendue de la maladie.

Les mesures ont été réalisées sur l'outil de traitement d'images PET VCAR® (Volume Computer Assisted Reading, lecture des volumes assistée par ordinateur, de GE Healthcare).

Des régions d'intérêt sphériques ont été tracées sur chaque lésion cible afin de déterminer leur SUV max / mean / peak. Le volume et la taille (petit axe pour les adénopathies, grand axe pour les autres lésions) ont été mesurés. Enfin, le volume fixant tumoral total a été déterminé (délimitation à 42% du SUVmax).

Des régions d'intérêt sphériques de 2cm³ ont été délimitées sur le foie et la rate afin de mesurer les SUVmean hépatique et splénique.

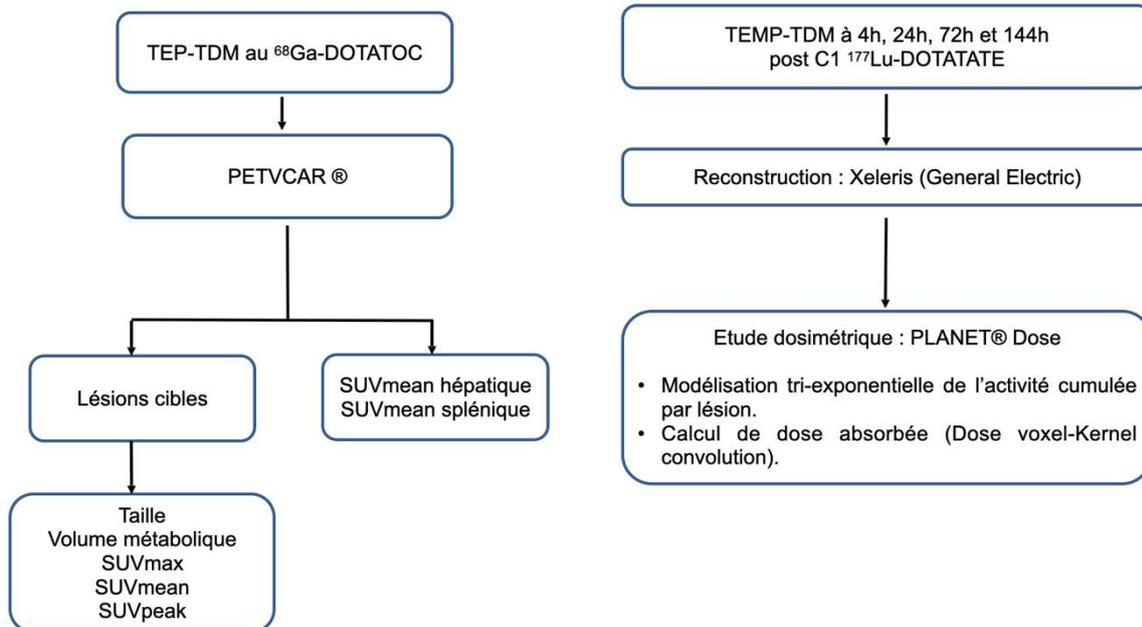
Des ratios SUVs lésionnels / SUV hépatique ou SUV splénique, définis comme les SUVs lésionnels normalisés par rapport à la captation physiologique hépatique et splénique ont été calculés.

Étude dosimétrique

L'étude dosimétrique a été réalisée en deux temps sur un logiciel validé pour l'usage clinique (PLANET® Dose - DOSIsoft) : tout d'abord une modélisation tri-exponentielle des courbes temps / activité, reflétant la captation, distribution et élimination du MRP, puis un calcul de dose absorbée par une méthode de dose voxel-Kernel convolution.

Analyse statistique

Un test de Pearson a été utilisé pour calculer les coefficients de corrélation, avec un seuil de risque α de 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel de biostatistiques en ligne www.pvalue.io (Medistica) (58).



Le choix des lésions cibles, leur délimitation, les mesures et calculs effectués sont le fruit d'une collaboration entre médecins nucléaires et physiciens médicaux au sein du service de médecine nucléaire de l'IUCT-Oncopole.

RÉSULTATS

L'analyse a été réalisée sur 64 lésions (soit 13 patients), correspondant à des TNE intestinales, de grade 1 ou 2. Dix patients (53 lésions) étaient sous analogues de la somatostatine au moment de l'acquisition TEP-TDM pré-thérapeutique ; trois patients (11 lésions) ne l'étaient pas.

Corrélation des volumes lésionnels en TEP et TEMP

Dans un premier temps, nous avons confronté les volumes des lésions cibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et en TEMP-TDM après le premier cycle de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE. Une corrélation a été mise en évidence sur la totalité des lésions, avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0.6997 à 4h, 0.7063 à 24h et 0.6427 à 72h, soulignant la double corrélation métrique entre les événements détectés par les machines, et les volumes TEP et TEMP (Tableau 3). La masse des lésions cibles étant déduite des volumes en imagerie, nous pouvons extrapoler cette corrélation aux masses lésionnelles en TEP et TEMP.

| Corrélation des volumes en TEP-TDM et TEMP-TDM | Totalité des lésions (n = 64) | Lésions de volume | |
|--|-------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | $\leq 3 \text{ cm}^3$ | $> 3 \text{ cm}^3$ |
| 4h post injection | 0,6997 | 0,4436 | 0,6451 |
| 24h post injection | 0,7063 | 0,4812 | 0,6556 |
| 72h post injection | 0,6427 | 0,4650 | 0,5864 |

Tableau 3. Corrélation entre les volumes des lésions cibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et en TEMP-TDM après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE.

Corrélation des paramètres de la TEP et des doses absorbées lésionnelles

Ensuite, nous avons recherché une corrélation sur l'ensemble des lésions entre les paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et la dose absorbée après le premier cycle de RIV. Les meilleures corrélations observées concernent le rapport SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique et la dose absorbée normalisée par l'activité injectée ($r = 0,6758$; $p < 0.05$) ou non ($r = 0,6834$; $p < 0.05$) (Tableaux 4 et 5).

| | r | p-value |
|--------------------------------|--------|-----------|
| D et SUVmax | 0,4909 | 3,817E-05 |
| D et SUVmean | 0,4871 | 4,475E-05 |
| D et SUVpeak | 0,5751 | 6,668E-07 |
| D et SUVmax / SUVmax hépatique | 0,5558 | 1,865E-06 |

| | | |
|----------------------------------|---------------|------------|
| D et SUVmax / SUVmax splénique | 0,4942 | 3,32E-05 |
| D et SUVmean / SUVmean hépatique | 0,5716 | 8,069E-07 |
| D et SUVmean / SUVmean splénique | 0,4791 | 6,1999E-05 |
| D et SUVmax / SUVmean hépatique | 0,557 | 1,752E-06 |
| D et SUVpeak / SUVmean hépatique | 0,6834 | 4,895E-10 |
| D et SUVmax / SUVmean splénique | 0,4676 | 4,895E-10 |
| D et SUVpeak / SUVmean splénique | 0,5751 | 6,676E-07 |

Tableau 4. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE pour la totalité des lésions.

| | r | p-value |
|--|---------------|----------------|
| D/A ₀ et SUVmax | 0,4858 | 4,715E-05 |
| D/A ₀ et SUVmean | 0,4817 | 5,58E-05 |
| D/A ₀ et SUVpeak | 0,5692 | 9,228E-07 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmax hépatique | 0,5487 | 2,673E-06 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmax splénique | 0,4839 | 5,09E-05 |
| D/A ₀ et SUV mean / SUVmean hépatique | 0,5654 | 1,13E-06 |
| D/A ₀ et SUVmean / SUVmean splénique | 0,4863 | 9,509E-05 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmean hépatique | 0,5513 | 2,351E-06 |
| D/A ₀ et SUVpeak / SUVmean hépatique | 0,6758 | 8,976E-10 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmean splénique | 0,4574 | 1,227E-04 |
| D/A ₀ et SUVpeak / SUVmean splénique | 0,5627 | 1,298E-06 |

Tableau 5. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles normalisées par l'activité injectée de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE pour la totalité des lésions.

Ainsi, une relation linéaire lie la dose absorbée lésionnelle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE et le ratio SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique :

$$\text{Dose absorbée} = 3,239 \times \frac{\text{SUVpeak lésionnel}}{\text{SUVmean hépatique}} + 2,7538$$

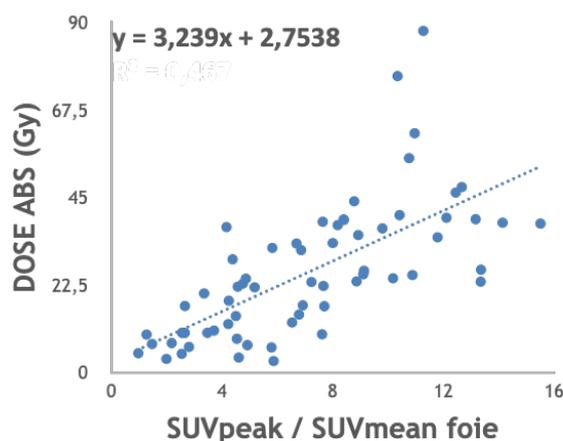


Figure 11. Dose absorbée tumorale en fonction du rapport SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique de la totalité des lésions.

Le volume tumoral ($\leq 3\text{cm}^3$ ou $> 3\text{cm}^3$) ne semble pas avoir d'influence sur ces corrélations (Tableau 6).

| | Lésions de volume | | | |
|---|---------------------|-----------|------------------|-----------|
| | $\leq 3\text{cm}^3$ | | $> 3\text{cm}^3$ | |
| | r | p-value | r | p-value |
| D et SUVmax / SUVmax hépatique | 0,6905 | 0,000265 | 0,597 | 3,781E-05 |
| D et SUVmax / SUVmax splénique | 0,516 | 0,01173 | 0,569 | 0,000103 |
| D et SUVmean / SUVmean hépatique | 0,6801 | 0,000356 | 0,6265 | 8,224E-06 |
| D et SUVmean / SUVmean splénique | 0,5266 | 0,009844 | 0,5322 | 0,0003413 |
| D et SUVmax / SUVmean hépatique | 0,6486 | 0,0008141 | 0,635 | 8,224E-06 |
| D et SUVpeak / SUVmean hépatique | 0,7564 | 2,963E-05 | 0,6514 | 3,987E-06 |
| D et SUVmax / SUVmean splénique | 0,5014 | 0,01479 | 0,5417 | 0,0002542 |
| D et SUVpeak / SUVmean splénique | 0,5836 | 0,003461 | 0,5544 | 0,0001691 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmax hépatique | 0,6858 | 0,0003036 | 0,5857 | 5,739E-05 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmax splénique | 0,5088 | 0,01316 | 0,5541 | 0,000170 |
| D/A ₀ et SUVmean / SUVmean hépatique | 0,6752 | 0,0004074 | 0,6166 | 1,767E-05 |
| D/A ₀ et SUVmean / SUVmean splénique | 0,5191 | 0,01114 | 0,5167 | 0,0005423 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmean hépatique | 0,6441 | 0,000910 | 0,62555 | 1,228E-55 |
| D/A ₀ et SUVpeak / SUVmean hépatique | 0,7504 | 3,724E-05 | 0,6417 | 6,129E-06 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmean splénique | 0,4945 | 0,01647 | 0,5267 | 0,0004038 |
| D/A ₀ et SUVpeak / SUVmean splénique | 0,5746 | 0,004135 | 0,5391 | 0,000276 |

Tableau 6. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles normalisées ou non par l'activité injectée de ^{177}Lu -DOTATATE selon le volume lésionnel ($\leq 3\text{cm}^3$ ou $> 3\text{cm}^3$).

Les analogues de la somatostatine, un potentiel facteur confondant

Nous constatons une différence visuelle de captation splénique entre les patients sous analogues de la somatostatine et ceux qui ne le sont pas au moment de la réalisation de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC. Ainsi, nous proposons d'étudier l'impact de ce potentiel facteur confondant sur les corrélations mises en évidence, en réalisant une analyse en sous-groupes : le premier étant constitué de patients naïfs d'ASS au moment de l'acquisition TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC, le second de patients ayant reçu une administration d'ASS dans les 28 jours précédant l'examen.

Il semble exister une meilleure corrélation chez les patients non exposés à des ASS au moment de l'acquisition TEP-TDM pré-thérapeutique (Tableau 7).

| | Sans AAS (N = 11 lésions) | | Sous AAS (N = 53 lésions) | |
|--|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | r | p-value | r | p-value |
| D et SUVmax / SUVmax hépatique | 0,9043 | 0,0001319 | 0,476 | 0,0003149 |
| D et SUVmax / SUVmax splénique | 0,6626 | 0,02629 | 0,4807 | 0,0002696 |
| D et SUVmean / SUVmean hépatique | 0,898 | 0,0001744 | 0,5093 | 9,815E-05 |
| D et SUVmean / SUVmean splénique | 0,8203 | 0,001983 | 0,4582 | 0,0005604 |
| D et SUVmax / SUVmean hépatique | 0,9083 | 0,0001098 | 0,4885 | 0,0002061 |
| D et SUVpeak / SUVmean hépatique | 0,9267 | 4,117E-05 | 0,6535 | 1,124E-07 |
| D et SUVmax / SUVmean splénique | 0,638 | 0,034466 | 0,4477 | 0,0007765 |
| D et SUVpeak / SUVmean splénique | 0,6406 | 0,0337 | 0,5845 | 4,33E-06 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmax hépatique | 0,9048 | 0,0001289 | 0,4697 | 0,0003832 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmax splénique | 0,6634 | 0,02605 | 0,4722 | 0,0003574 |
| D/A ₀ et SUV mean / SUVmean hépatique | 0,8986 | 0,0001699 | 0,5047 | 0,0001162 |
| D/A ₀ et SUVmean / SUVmean splénique | 0,9205 | 0,001973 | 0,4492 | 0,0007411 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmean hépatique | 0,909 | 0,0001059 | 0,4845 | 0,0002366 |
| D/A ₀ et SUVpeak / SUVmean hépatique | 0,9273 | 3,972E-05 | 0,647 | 1,657E-07 |
| D/A ₀ et SUVmax / SUVmean splénique | 0,6389 | 0,03432 | 0,4393 | 0,0009987 |
| D/A ₀ et SUVpeak / SUVmean splénique | 0,6414 | 0,03342 | 0,5732 | 7,268E-06 |

Tableau 7. Corrélation entre les rapports SUVs lésionnels / SUVs hépatique ou splénique en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et les doses absorbées lésionnelles normalisées ou non par l'activité injectée de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE selon l'exposition à des analogues de la somatostatine au moment de l'acquisition TEP-TDM.

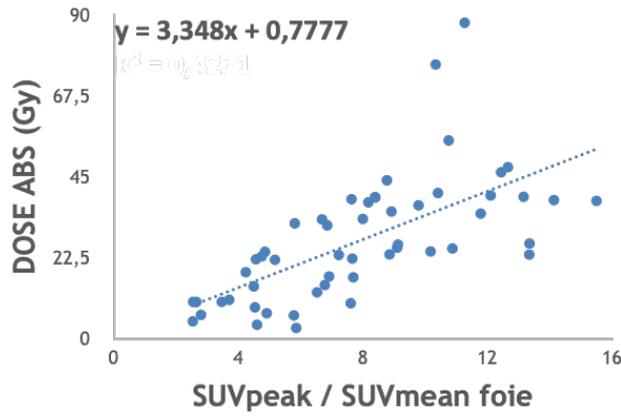


Figure 12. Dose absorbée tumorale en fonction du rapport SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique chez les patients sous analogues de la somatostatine.

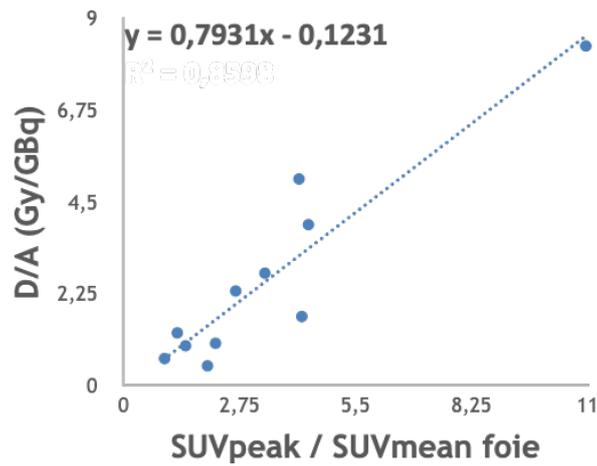


Figure 13. Dose absorbée tumorale / activité injectée en fonction du rapport SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique chez les patients sans analogue de la somatostatine.

DISCUSSION

Les rayonnements ionisants sont utilisés dans le traitement des cancers depuis plus d'un siècle. Plusieurs sources de rayonnements et méthodes d'irradiation existent. On distingue ainsi la radiothérapie externe, focalisant des rayonnements de haute énergie émis par une source externe vers la cible tumorale, la curiethérapie consistant à placer des sources scellées à l'intérieur ou à proximité immédiate de la cible, et la RIV, basée sur l'administration d'un médicament radiopharmaceutique constitué d'un vecteur marqué par un isotope radioactif émetteur β^- ou α .

La PRRT est un type de RIV utilisé dans la prise en charge des TNE intestinales bien différenciées, inopérables ou métastatiques, consistant en l'administration intra-veineuse de ^{177}Lu -DOTATATE, un ligand des SSTR marqué par un isotope dont la désintégration s'accompagne de l'émission de photons γ et de particules β^- , permettant respectivement la réalisation d'acquisitions scintigraphiques et une activité anti-tumorale. Le développement de ce traitement s'est accéléré depuis la publication des résultats de l'essai de phase III NETTER-1, révélant non seulement une augmentation de la survie sans progression (33) mais également une amélioration de la qualité de vie (34) chez les patients traités par une association PRRT et ASS, par rapport à ceux traités par ASS seuls (avec une survie sans progression à 20 mois de 65,2% contre 10,8% des patients et un HR à 0,21 [0,13-0,33] ; $p < 0.001$).

L'Autorisation de Mise sur le Marché du ^{177}Lu -DOTATATE impose une activité fixe de 7,4 GBq par cycle, sur 4 cycles, espacés de 8 semaines (5). Or, toute irradiation thérapeutique, qu'elle soit externe, interne scellée ou non, doit favoriser l'effet anti-tumoral (en délivrant la dose absorbée la plus élevée possible aux tissus tumoraux) tout en évitant les toxicités (donc en minimisant l'irradiation des tissus sains) chez chaque individu traité. Ainsi, l'approche « one-size-fits-all » aujourd'hui en vigueur ne semble pas adaptée à l'optimisation de la balance entre la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et la probabilité de complication au niveau des tissus sains (NTCP) (59).

C'est en ce sens que la planification du traitement et la vérification dosimétrique sont des pierres angulaires de toute irradiation. En RIV, une approche dosimétrique pourrait consister en l'estimation de l'activité qu'il est nécessaire d'administrer pour atteindre une dose absorbée cible (planning ou dosimétrie pré-thérapeutique) ou l'estimation de la dose absorbée du MRP délivrée (vérification ou dosimétrie post-thérapeutique). L'extrapolation des méthodes dosimétriques utilisées en radiothérapie externe ne peut être exacte en RIV du fait des mécanismes radiobiologiques différents. En effet, la radiothérapie externe repose sur une irradiation relativement homogène, à haut débit de dose, par des photons ou électrons, alors que la RIV consiste en une irradiation prolongée, à bas débit de dose, caractérisée par une hétérogénéité de distribution de la dose.

L'utilisation de la dosimétrie en pratique clinique en RIV fait l'objet de vifs débats dans la communauté de médecine nucléaire (60,61), notamment du fait du manque de standardisation

des méthodes et du temps qu'elle nécessite (55), ainsi que de la disparité des résultats observés concernant la relation entre la dose et l'effet anti-tumoral de la PRRT.

Jusqu'alors, la majorité des démarches dosimétriques décrites dans la littérature se sont concentrées sur l'estimation de la dose absorbée de ^{177}Lu -DOTATATE par les tissus sains, dans une logique de contrôle des toxicités induites par le traitement (62). Le vecteur (DOTATATE) n'exerçant pas d'effet pharmacologique, l'effet observé (qu'il soit anti-tumoral ou toxique) ne peut être rationnellement médié que par les rayonnements ionisants, plus précisément le type de rayonnements et la dose absorbée. En ce sens, E. Ilan *et al.* (42) ont mis en évidence chez 24 patients atteints de TNE pancréatiques une corrélation significative entre la dose absorbée tumorale et l'effet anti-tumoral du ^{177}Lu -DOTATATE, apprécié par la réduction en taille des lésions cibles. De la même façon, Pauwels *et al.* ont observé chez 13 patients atteints de TNE digestives une corrélation entre la dose absorbée tumorale estimée de ^{90}Y -DOTATOC et la réduction du volume tumoral en fin de traitement (63). En outre, l'activité injectée et la dose absorbée ne peuvent expliquer à elles-seules l'effet observé. D'autres facteurs interviennent sans nul doute, parmi eux l'hétérogénéité de densité de SSTR, l'oxygénation tissulaire, la pression interstitielle ou encore la présence de nécrose, influençant la radiosensibilité tumorale et donc l'effet de la PRRT.

La nécessité de délivrer la dose la plus élevée possible aux tumeurs en épargnant au maximum les tissus sains nous incite à adopter une analyse dosimétrique chez les patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE. Cette approche semble d'ailleurs incontournable et réglementaire, comme le stipule la transposition de la directive Euratom 2013/59 par décret du 4 juin 2018 modifiant le code de la Santé Publique (Art. R. 1333-62) : « Pour les actes de radiothérapie externe, de curiethérapie, de radiothérapie interne vectorisée, les expositions des tissus et organes visés par le rayonnement sont évaluées et planifiées au cas par cas, en maintenant au niveau le plus faible possible les doses reçues par les organes et tissus autres que ceux faisant directement l'objet du rayonnement, tout en atteignant l'objectif thérapeutique de l'exposition. La mise en œuvre de l'exposition est contrôlée à chaque étape de l'exposition dans le cadre de procédures décrites dans le système d'assurance de la qualité ».

* * *

Nous avons donc dans un premier temps mené une étude dosimétrique d'estimation de la dose absorbée tumorale. Sa réalisation nous a confronté, du fait du manque de standardisation, à de multiples questions :

1) Le choix de la méthode dosimétrique. Trois principales méthodes existent :

- Les simulations Monte-Carlo, basées sur un algorithme itératif prenant en compte la distribution hétérogène des rayonnements, les particules secondaires, la géométrie des organes et des lésions, les interfaces entre les tissus, permettent une estimation de la dose absorbée à l'échelle du voxel (64). Néanmoins, l'utilisation de simulations Monte-Carlo

n'est pas adaptée à la pratique clinique du fait de la complexité des calculs et donc du temps nécessaire pour obtenir une estimation de la dose absorbée.

- Le formalisme du MIRD (développé par le Medical Internal Radiation Dose Committee - Society of Nuclear Medicine) permet d'estimer les doses d'irradiation moyenne délivrées à un patient par un MRP. Ce formalisme présuppose un dépôt d'énergie d'une source S dans un volume cible t ($t \leftarrow S$). Le calcul de l'activité cumulée (\tilde{A}) dans un volume d'intérêt nécessite de tracer une courbe temps-activité, impliquant la réalisation de plusieurs acquisitions d'imagerie quantitative dans le temps. Le facteur S ($\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$) modélise la dose absorbée moyenne dans un volume cible par unité cumulée de radioactivité dans la source. Ses valeurs ont été déterminées pour différents isotopes à partir de simulations Monte-Carlo, et sont disponibles pour différents tissus. Néanmoins, l'utilisation du facteur S repose sur l'hypothèse d'une distribution homogène de la radioactivité dans des volumes cibles sphériques. Ainsi, la dosimétrie basée sur le formalisme du MIRD est relativement simple et rapide, bien qu'elle omette l'effet cross-fire et des géométries tissulaires parfois complexes (65,66).
- La méthode du point Kernel permet, grâce à l'imagerie quantitative volumique (TEMP et TEP), une dosimétrie voxélisée. Elle prend en compte la non-uniformité de distribution de la dose. Le pamphlet n°17 du MIRD fournit une méthode basée sur le formalisme du MIRD avec des facteurs S voxélisés. Chaque voxel est considéré comme une source uniforme et les voxels voisins comme des cibles uniformes. Finalement, celle-ci permet des calculs de dose absorbée moyenne par voxel, reflétant l'inhomogénéité de distribution de la dose à l'échelle d'un organe ou d'une tumeur (67). Cette méthode semble être la plus adaptée à la complexité des mécanismes radiobiologiques, et relativement compatible avec une activité clinique. Il s'agit donc de celle que nous avons adoptée, à l'aide d'un logiciel validé en pratique clinique : PLANET® Dose (DOSIsoft, Cachan, France) (68,69).

2) Le type d'acquisition post-thérapeutique

Historiquement, de nombreuses équipes réalisent des études dosimétriques à partir d'acquisitions scintigraphiques post-thérapeutiques bi-dimensionnelles (« scintigraphies planaires »). En revanche, seules des acquisitions tomographiques (TEMP-TDM) permettent d'accéder à une information volumique, permettant une meilleure quantification (70,71).

3) Le nombre d'acquisitions post-thérapeutiques

L'estimation de la dose absorbée nécessite dans un premier temps le calcul de l'activité cumulée. Celle-ci est déterminée par l'intégration d'une courbe représentant la variation temporelle de l'activité. Une revue de la littérature souligne la variabilité du nombre d'acquisitions post-thérapeutiques réalisées, allant de 3 à 7 (72). Il semble que l'importance d'une acquisition relativement précoce et d'une autre relativement tardive (> 48h post-

injection) soit assez consensuelle (73,74). Comme illustré dans la figure 14, omettre le point le plus précoce après injection revient à sous-estimer l'activité maximale ; omettre le point le plus tardif conduit à une surestimation de l'activité résiduelle. L'ajustement optimal de la courbe temps – activité est celui réalisé à l'aide des 5 points temporels représentés ci-dessous.

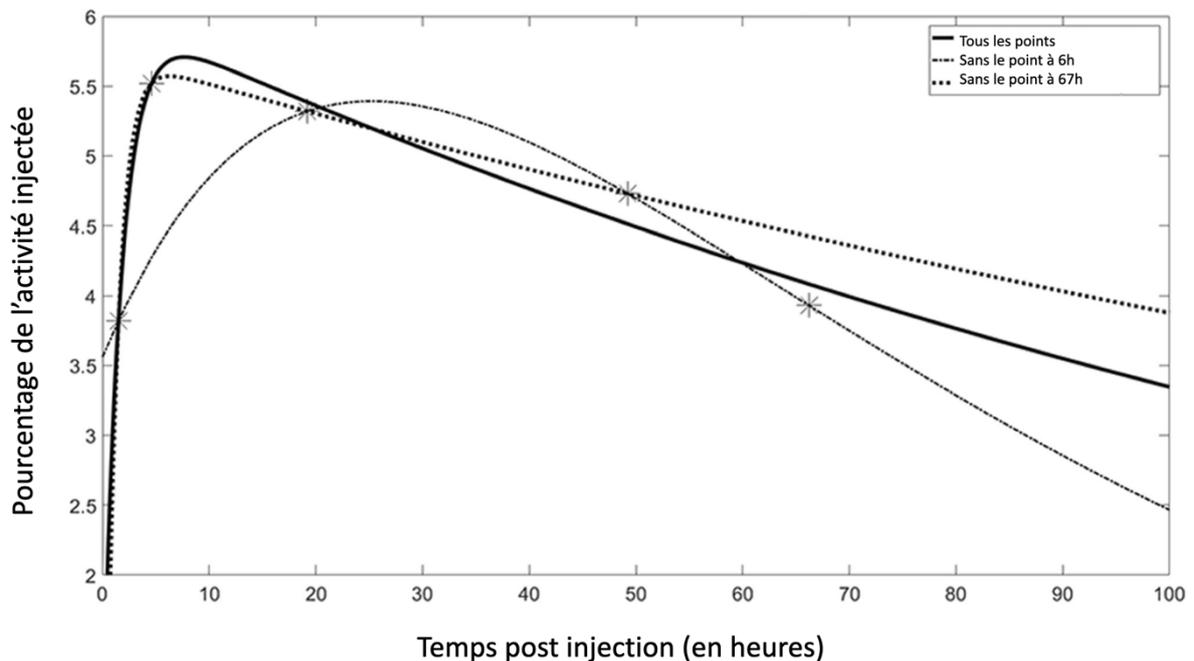


Figure 14. Exemples d'ajustements de courbes temps – activité en fonction du nombre d'acquisitions réalisées post injection (adapté de (72)).

Pour notre travail, nous avons inclus les patients ayant bénéficié d'au moins trois TEMP-TDM à 4h, 24h, 48h ou 144h après la première injection de ^{177}Lu -DOTATATE. Réaliser plus de quatre acquisitions post-thérapeutiques n'était pas compatible avec l'activité de routine de notre service.

Cette revue de la littérature a mis en exergue la disparité de protocoles dosimétriques existants, et souligne le manque de standardisation de cette approche. L'optimisation de la PRRT à partir d'études dosimétriques nécessite une harmonisation des pratiques, elle-même ne pouvant découler que de recommandations des sociétés savantes. Par ailleurs, notre expérience a révélé l'enjeu logistique que représente un tel protocole, impliquant de multiples déplacements du patient, des durées d'occupation des caméras plus importantes, et une mobilisation de l'ensemble du personnel du service (assistants de programmation, manipulateurs en électroradiologie médicale, physiciens, médecins). Les contraintes inhérentes à cette démarche soulignent l'importance d'identifier des méthodes de substitution davantage adaptées à l'activité d'un service de médecine nucléaire.

* * *

Dans cet objectif, nous avons souhaité rechercher une corrélation entre les doses absorbées tumorales de ^{177}Lu -DOTATATE et les paramètres TEP reflétant la captation tumorale de ^{68}Ga -DOTATOC.

Nous avons observé une corrélation entre les volumes des lésions cibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et en TEMP-TDM au ^{177}Lu -DOTATATE, soulignant également la corrélation métrique en événements détectés par les deux machines. Les masses étant déduites des volumes, il existe par extension une corrélation des masses lésionnelles déterminées par les deux techniques. Notre méthode se base sur l'estimation de la dose absorbée par les lésions cibles, exprimée en Gray (Gy), c'est-à-dire en J.kg^{-1} . Ainsi, notre travail souligne l'atout que représente l'accès à une imagerie quantitative volumique telle que la TEMP-TDM par rapport aux seules acquisitions planaires.

La relation observée entre la dose absorbée et les SUVs des lésions cibles signifie que plus la captation lésionnelle du ^{68}Ga -DOTATOC est importante, plus on s'attend à une dose absorbée par lésion importante. Cette observation est concordante avec celles de Krenning qui, en 1993, établissait déjà un lien entre la positivité de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (^{111}In -DTPA-D-Phe-Octreotide) et la réponse thérapeutique à l'Octréotide (75), mais également avec de multiples études plus récentes soulignant la corrélation entre l'intensité de fixation du ^{68}Ga -DOTATOC en TEP, la densité de SSTR2 à la surface des cellules tumorales, et la probabilité de réponse à la PRRT, faisant des SUVs lésionnels des index pronostiques intéressants (52,76,77).

Parmi l'ensemble des paramètres semi-quantitatifs étudiés en TEP-TDM, la corrélation la plus forte concerne la dose absorbée tumorale et le rapport SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique. Le SUVpeak correspond à la moyenne des SUVs des voxels contenus dans un volume de 1cm^3 centré sur le pixel d'intensité maximale, ce qui en fait un paramètre peu dépendant de l'utilisateur, moins sensible à l'effet de volume partiel que le SUVmean, et moins dépendant du protocole d'acquisition (notamment du bruit) que le SUVmax. Il s'agit donc d'une mesure relativement robuste, compromis entre le SUVmax (qui décrit le phénotype d'une tumeur à partir d'un seul voxel) et le SUVmean (sensible à la délimitation des volumes) (78).

Un traitement par analogues de la somatostatine au moment de la réalisation de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC modifie la captation splénique de MRP, diminuant les valeurs de SUVs observées. Une analyse par sous-groupes, constitués soit de patients sous ASS, soit naïfs de ce traitement, a permis d'observer une tendance à une corrélation plus forte entre les SUVs lésionnels et la dose absorbée de ^{177}Lu -DOTATATE chez les patients non exposés aux ASS. Ceci pose la question du potentiel facteur confondant que représenterait une imprégnation par ASS, limitant éventuellement l'utilisation de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC comme substitut méthodologique à la dosimétrie classique pour prédire la dose absorbée.

Les résultats observés sont concordants avec ceux rapportés par d'autres équipes.

- L'étude menée par Ezziddin *et al.* sur 21 patients (61 lésions) également atteints de TNE digestives a permis de mettre en évidence une corrélation entre les SUVs mean ou max lésionnels et le ratio D/A₀ (54). En revanche, le calcul dosimétrique était réalisé à partir d'acquisitions planaires corps entier à 24, 48 et 96h après la première injection de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, ce qui peut représenter une limite de ce travail, rendant plus approximative l'estimation de dose absorbée, surestimée dans les tissus tumoraux (79).
- Hänscheid *et al.* ont mis en évidence une corrélation entre le SUVmax de méningiomes en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et la dose absorbée après une première injection de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, au moyen d'acquisitions TEMP-TDM post-thérapeutiques à une heure puis quotidiennement pendant 4 jours post-injection et d'une dosimétrie voxélisée (80).

* * *

Notre étude présente quelques limites. Tout d'abord, le nombre de patients inclus (n=13) est relativement faible. La taille de la cohorte étudiée s'explique par plusieurs raisons, dont la faible prévalence des TNE dérivées de l'intestin (1,2 cas pour 100 000 sujets par an) (8), mais surtout les contraintes logistiques que représente ce protocole dans l'organisation du service.

De plus, nous avons identifié un potentiel facteur confondant pouvant limiter la prédiction de la dose absorbée tumorale par la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC : l'exposition à des analogues de la somatostatine avant l'acquisition TEP-TDM. L'impact de ce traitement sur la quantification en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC reste débattu et son arrêt avant l'acquisition pré-thérapeutique n'est aujourd'hui pas strictement recommandé (26). Une étude sur des effectifs plus importants reste nécessaire pour confirmer ou infirmer nos observations.

Par ailleurs, l'étude dosimétrique réalisée repose sur des méthodes choisies à la lumière de la revue de la littérature que nous avons réalisée. Des recommandations semblent nécessaires afin d'harmoniser les pratiques et rendre les études davantage comparables.

Enfin, nous ne nous sommes intéressés dans ce travail qu'à la dosimétrie tumorale, ouvrant des perspectives de personnalisation de l'activité injectée dans un objectif de contrôle tumoral. Néanmoins, l'évaluation du risque de toxicité du traitement reste primordiale. En effet, devant l'évolution naturellement lente des NNE digestives (compatible avec une survie prolongée de 5 à 20 ans), l'indication de tout traitement doit être établie au cas par cas, de façon à éviter d'exposer les patients à une éventuelle iatrogénie parfois plus morbide que la néoplasie elle-même (notion justifiant la place de la surveillance active dans la stratégie thérapeutique).

CONCLUSION

Cette étude monocentrique rétrospective a permis de mettre en évidence une corrélation entre la captation tumorale de ^{68}Ga -DOTATOC et la dose absorbée tumorale de ^{177}Lu -DOTATATE après le premier cycle de RIV chez des patients suivis pour une TNE d'origine intestinale, bien différenciée, métastatique et inopérable. Il semble également que la TEP-TDM pré-thérapeutique au ^{68}Ga -DOTATOC soit un outil fiable permettant l'estimation des volumes cibles traités par ^{177}Lu -DOTATATE.

Ces résultats représentent une piste intéressante dans une approche de simplification de la démarche d'optimisation du traitement des TNE intestinales par RIV.

Ces données préliminaires suggèrent la nécessité de réalisation de nouvelles études portant sur des cohortes plus importantes de patients, afin de confirmer la corrélation entre la quantification TEP et la dose absorbée tumorale. Par ailleurs, il apparaît à présent indispensable de tester la pertinence physiopathologique de cette corrélation en recherchant une corrélation entre les paramètres TEP et l'effet thérapeutique, permettant ainsi d'entériner la TEP-TDM pré-thérapeutique au ^{68}Ga -DOTATOC comme biomarqueur indirect de la dose absorbée.

PARTIE 2.

La TEP au ^{68}Ga -DOTATOC pourrait prédire
l'exposition au ^{177}Lu -DOTATATE.

INTRODUCTION

Depuis les résultats de l'étude internationale multicentrique randomisée NETTER-1 mettant en évidence un bénéfice sur la survie sans progression, la réponse radiologique et l'amélioration de la qualité de vie (33), les TNE intestinales bien différenciées (grade 1 ou 2 selon la classification OMS 2017) métastatiques ou inopérables sont éligibles à une RIV par ^{177}Lu -DOTATATE en cas de surexpression de récepteurs de la somatostatine attestée par une TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC (5). Cette démarche théranostique, permettant de sélectionner les patients susceptibles de tirer un bénéfice du traitement, est un premier pas vers la médecine personnalisée.

Malheureusement, 15 à 30% des patients progressent en cours de traitement, 10 à 15% dans l'année suivant celui-ci (51). Par ailleurs, les données de NETTER-1 actualisées à 5 ans rapportent une perte du bénéfice initialement décrit (35). Aussi, optimiser le traitement apparaît nécessaire afin de rendre plus durables les effets thérapeutiques du ^{177}Lu -DOTATATE.

Le schéma posologique fixe imposé par l'Autorisation de Mise sur le Marché, consistant en 4 injections de 7,4 GBq de ^{177}Lu -DOTATATE toutes les 8 semaines (5), est débattu (32,55). Dépasser cette contrainte en individualisant la prescription et adaptant l'activité injectée pourrait permettre d'optimiser la balance bénéfice – risque de ce traitement. Le but doit être de maximiser la dose absorbée tumorale, tout en minimisant la dose absorbée par les tissus sains.

L'identification de biomarqueurs prédictifs d'efficacité anti-tumorale et de toxicité est incontournable. Ces derniers existent déjà pour d'autres pathologies, néoplasiques ou non (cancer de la prostate, hyperthyroïdie...) (81,82). La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC, examen systématiquement réalisé afin de valider l'indication d'une RIV, est un des potentiels candidats (52-54).

Nous avons montré dans la première partie de ce travail que la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC pré-thérapeutique est un outil fiable permettant d'estimer les volumes cibles traités. Par ailleurs, ses paramètres sont corrélés à la dose absorbée tumorale après le premier cycle de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, selon une relation linéaire entre le ratio SUV_{peak} lésionnel / SUV_{mean} hépatique et la dose absorbée lésionnelle ($r = 0,6834$; $p < 0,05$).

Cette seconde partie est une évaluation préliminaire de cette approche, étudiant le lien entre la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et la lymphopénie (toxicité infraclinique considérée comme un marqueur d'exposition au MRP). Nous émettons l'hypothèse que certains paramètres de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC, reflets de la captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC et de la charge métastatique, permettent de prédire la survenue d'une lymphopénie, et donc l'exposition au ^{177}Lu -DOTATATE lors du traitement par RIV de TNE intestinales bien différenciées, métastatiques et progressives.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Ce travail rétrospectif monocentrique est ancillaire de l'étude GENEBIOLuNET (Numéro ID-RCB/EudraCT: 2018-001399-39), dont le promoteur est le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et l'investigateur principal est le Professeur Isabelle Berry.

Population

Les patients, âgés d'au moins 18 ans, sont suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole pour une TNE intestinale, confirmée histologiquement, bien différenciée, de grade 1 ou 2 selon la classification OMS 2017, métastatique, en progression clinique ou iconographique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, IRM hépatique ou TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC).

L'indication d'un traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a été discutée et validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire du Réseau National des Tumeurs Neuro-Endocrines (RENATEN), coordonnée par le Professeur Rosine Guimbaud.

Les patients ont reçu une information claire, loyale et appropriée concernant les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels de la RIV, et ont exprimé leur non-opposition à la participation à cette étude.

Imagerie pré-thérapeutique

Une TEP pré-thérapeutique au ⁶⁸Ga-DOTATOC a été réalisée dans les trois mois précédant l'initiation de la PRRT. L'acquisition a été réalisée 60 minutes après l'injection intra-veineuse de 2 MBq/kg de ⁶⁸Ga-DOTATOC, synthétisé dans les laboratoires de la radiopharmacie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, à l'aide d'une trousse SOMATOKIT TOC® (⁶⁸Ga-édotrétotide, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, France) marquée au ⁶⁸Ga, élué d'un générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga (Gallia Pharm, Eckert Ziegler).

L'acquisition TEP-TDM a été réalisée du vertex à mi-cuisses par une caméra digitale TOF Discovery MI (GE Healthcare 5 rings, matrice 256x256, 5 pas de 2 minutes, reconstruction BSREM, FOV 50cm / β = 450, FOV 60cm / β = 550), couplée à une TDM de repérage anatomique et correction d'atténuation (CT 100kV, rotation 0.5s).

Modalités de traitement

Les patients ont reçu une injection intra-veineuse lente (50mL/h) de 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide ([¹⁷⁷Lu]-DOTA⁰-Tyr³-Octrétate, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, LUTATHERA®, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, France), toutes les 8 semaines, en respectant un délai minimal de 4 semaines entre le traitement et l'arrêt des ASS à libération

prolongée. L'injection du MRP a été réalisée sous couvert d'une administration intra-veineuse d'un litre de solution d'acides aminés (LysaKare®, Chlorhydrate de *L*-Lysine 2,5% et Chlorhydrate de *L*-Arginine 2,5%) à un débit de 250ml/h.

Toxicité hématologique

Un bilan biologique incluant NFS, bilan électrolytique sanguin, bilan hépatique, évaluation de la fonction rénale, albuminémie, protidémie, bilan thyroïdien, hémoglobine glyquée, CgA et NSE, bilan d'hémostase et de coagulation est réalisé avant chaque cycle de traitement, puis 15 et 45 jours après chaque administration.

Nous avons recueilli le nadir du nombre de lymphocytes, d'hémoglobine et de la numération plaquettaire après chaque cycle, puis pour l'ensemble de la séquence thérapeutique. Les grades de cytopénies ont été définis selon la 5^{ème} version de la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 publiée le 27 novembre 2017).

Analyse des images TEP

Nous avons mesuré les SUVs max, mean, peak de la rate et de la moelle osseuse (L2-L4) ainsi que le volume fixant splénique et tumoral total par mesure semi-automatique de segmentation à 40% du SUVmax sur l'outil de traitement d'images PET VCAR® (Volume Computer Assisted Reading, lecture des volumes assistée par ordinateur, de GE Healthcare).

RÉSULTATS

Population

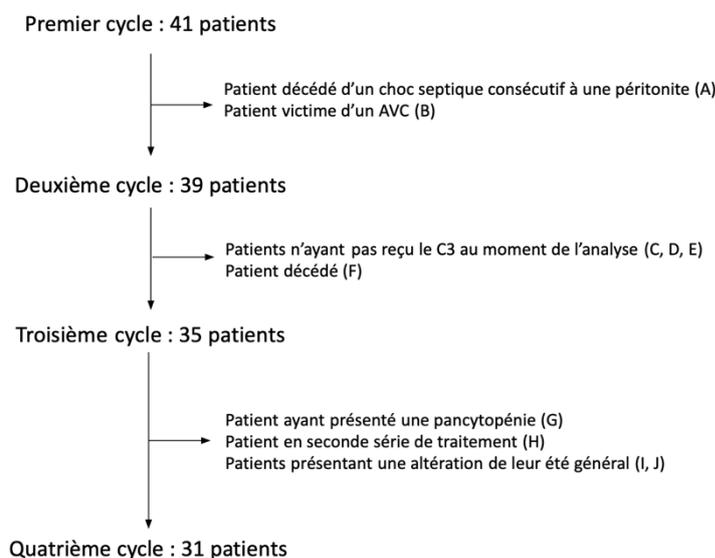
La population source est constituée de 41 patients (24 hommes et 17 femmes). L'âge médian au diagnostic est de 65 ans (entre 40 et 78 ans). Le délai médian entre le diagnostic et le premier cycle de RIV est de 4,3 ans. L'ensemble des patients a un indice de performance de grade OMS compris entre 0 et 2.

Tous sont atteints de TNE dérivées de l'intestin moyen (39/41, 95%) ou postérieur (2/41, 5%), de grade 1 ou 2, métastatiques aux niveaux hépatique (33/41, 80%), péritonéal (26/41, 36%), ganglionnaire sous (40/41, 98%) ou sus-diaphragmatique (20/41, 48%), pulmonaire (3/41, 7%), osseux (18/41, 44%), ou encore thyroïdien (1/41, 2%), splénique (1/41, 2%), pancréatique (3/41, 7%), pleural (1/41, 2%), ou ovarien (1/41, 2%).

Les traitements dont ils ont pu précédemment bénéficier sont la chirurgie du primitif (25/41, 61%) ou des métastases (19/41, 46%), une chimio ou radio-embolisation hépatique (4/41, 10%), une chimiothérapie (8/41, 20%), des thérapies ciblées (3/41, 7%), de la radiothérapie externe (2/41, 5%) et des analogues de la somatostatine (28/41, 68%).

L'indication de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE a été posée en RCP dédiée aux TNE (RENATEN), coordonnée par le Professeur Rosine Guimbaud.

Au moment de l'analyse, 31 patients avaient bénéficié de l'ensemble des 4 injections de ^{177}Lu -DOTATATE. En revanche, 4 patients n'ont eu que 3 injections (deux d'entre eux ont été récusés du fait d'une altération trop importante de leur état général, un troisième patient devant une pancytopenie, un dernier dont il s'agissait de la deuxième série de traitement). Quatre patients n'ont reçu que 2 cycles, et 2 n'en n'ont reçu qu'un seul :



L'analyse a été réalisée sur 36 patients. Ont été exclus les individus n'ayant reçu qu'un seul cycle de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (patients A, B) et ceux dont le délai n'a pas permis de recueillir les données des troisième et quatrième cycles (C, D, E).

Lymphopénie

Le nombre de lymphocytes dans le sang circulant a été recueilli juste avant chaque administration de MRP, puis 15 et 45 jours après. Le nadir tous cycles confondus a été déterminé, et une discrétisation selon les grades CTCAE (cinquième version) a été réalisée. Nous considérons « lymphopénique » la population développant une lymphopénie de grade 3 (200-500 lymphocytes/mm³) ou 4 (< 200 lymphocytes/mm³), et « non lymphopénique » la population présentant un nombre normal de lymphocytes circulants ou une lymphopénie de grade 1 (LLN-800 lymphocytes/mm³) ou 2 (500-800 lymphocytes/mm³).

Avant l'initiation de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, aucun patient n'est considéré lymphopénique. Au fil des cycles, la proportion de sujets lymphopéniques augmente sensiblement atteignant 75% des sujets (27/36) (Figure 15). Le délai médian entre le premier cycle de RIV et le nadir de lymphocytes est de 175 jours.

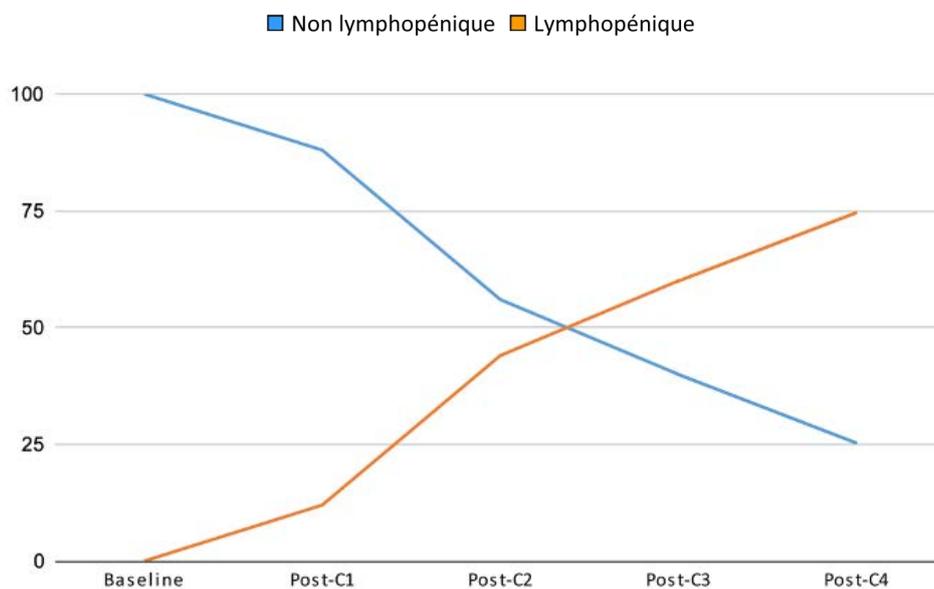


Figure 15. Évolution de la proportion de patients lymphopéniques au fil des cycles.

Il n'existe pas de différence notable entre ces deux populations, notamment en termes d'exposition préalable à des ASS ou d'activité cumulée injectée (Tableau 8).

| | Groupe non lymphopénique (lymphopénie ≤ G2) | Groupe lymphopénique (lymphopénie > G2) |
|---------------------------------------|--|---|
| n | 9 | 27 |
| Sexe | | |
| H | 4 (44%) | 17 (63%) |
| F | 5 (56%) | 10 (37%) |
| Age (années) | | |
| au diagnostic | 62 (47-71) | 65 (40-78) |
| au C1 | 67 (56-76) | 72 (51-82) |
| Délai diagnostic - C1 | 5 ans (350 jours -13 ans) | 4 ans (67 jours - 25 ans) |
| OMS | 0-2 | 0-2 |
| Site primitif | | |
| Intestin moyen | 8 (89%) | 25 (93%) |
| Intestin postérieur | 1 (11%) | 2 (7%) |
| Extension | | |
| Foie | 9 (100%) | 21 (78%) |
| Péritoine | 6 (67%) | 18 (67%) |
| N+ sous-diaphragmatique | 8 (89%) | 27 (100%) |
| N+ sus-diaphragmatique | 3 (33%) | 16 (59%) |
| Poumon | 0 | 3 (11%) |
| Os | 5 (56%) | 11 (41%) |
| Autres | 5 (56%) | 4 (15%) |
| Traitements antérieurs | | |
| Chirurgie du primitif | 7 (78%) | 14 (52%) |
| Chirurgie des métastases | 7 (78%) | 12 (44%) |
| Radio/chimio-embolisation hépatique | 2 (22%) | 2 (7%) |
| Chimiothérapie | 2 (22%) | 6 (22%) |
| Thérapie ciblée | 0 | 2 (7%) |
| RTE | 0 | 2 (7%) |
| Analogues de la somatostatine | 7 (88%) | 19 (70%) |
| Activité cumulée moyenne (GBq) | 28,8 | 28,1 |

Tableau 8. Caractéristiques des deux sous-groupes identifiés, lymphopénique ou non.

Captation et volume fixant spléniques

La captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC semble être légèrement plus intense chez les patients devenant lymphopéniques. En effet, le SUVmax splénique médian est de 13,95 (7,5-33,9) chez les patients non lymphopéniques, et 17,3 (6,8-37,6) pour les lymphopéniques. De même, concernant le SUVmean : 8,8 (5-23,4) chez les non lymphopéniques contre 10,2 (4-26,5) chez les lymphopéniques ; et le SUVpeak : 12,2 (6,6-31,5) dans le premier groupe contre 14,45 (4,6-34,9) dans le second.

Le volume fixant splénique semble être légèrement plus faible dans le groupe devenant lymphopénique au fil du traitement, mesuré à 171 cm^3 (47-309) contre 178,5 cm^3 (62,9-407) chez les non lymphopéniques.

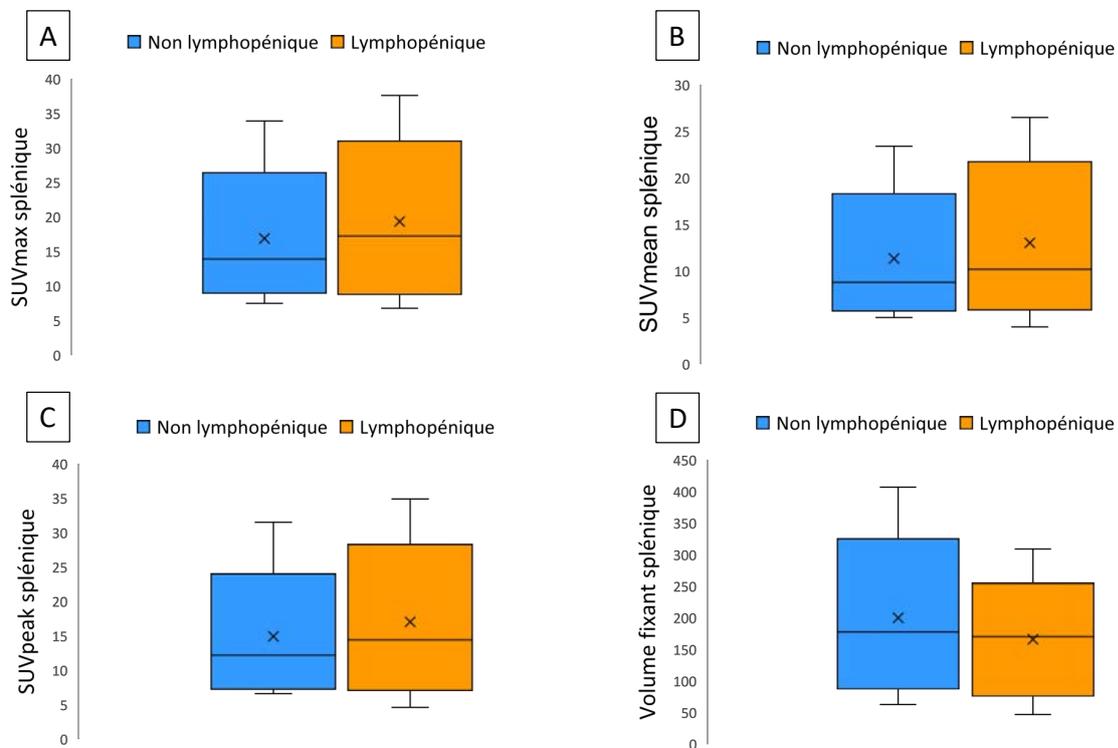


Figure 16. Paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (A. SUVmax splénique, B. SUVmean splénique, C. SUVpeak splénique, D. Volume splénique fixant).

Captation médullaire

Il ne semble pas exister de différence de captation médullaire de ^{68}Ga -DOTATOC entre les deux sous-groupes de patients. Les SUVs mean et peak sont mesurés à 0,6 (0,3-0,7) dans le groupe non lymphopénique et 0,5 (0,3-0,8) dans le groupe lymphopénique.

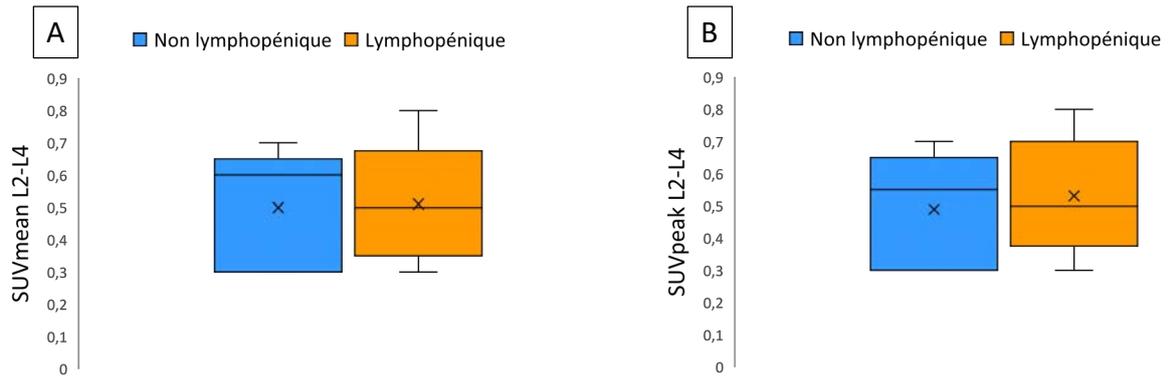


Figure 17. Captation médullaire de ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d’une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (A. SUVmean L2-L4, B. SUVpeak L2-L4).

Volume fixant tumoral total

Le volume fixant tumoral total, représentant la charge métastatique, est plus important dans le groupe devenant lymphopénique (médiane de 66,4 cm³ ; 7,2 – 1062) que dans le groupe ne développant pas de lymphopénie significative (médiane de 50,4 cm³ ; 10,7-535,1).

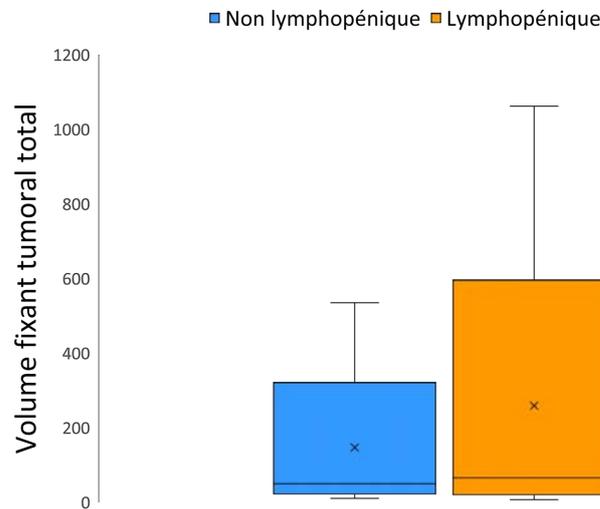


Figure 18. Volume tumoral total captant le ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d’une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE.

Impact des analogues de la somatostatine

Les patients sont souvent traités par ASS à visée symptomatique ou anti-tumorale. Ceux-ci sont arrêtés un mois (pour la forme à libération prolongée) ou 24h (pour la forme à libération immédiate) avant la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, conformément à l'AMM du MRP, mais ne le sont pas systématiquement avant la réalisation de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC pré-thérapeutique.

Or, la captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC est globalement plus faible chez les patients sous ASS, comme nous l'observons chez les 36 patients analysés dont 28% (10/36) n'étaient pas sous ASS et 72% (26/36) l'étaient. Les mesures des SUVs spléniques dans les deux sous-groupes sont présentées dans le tableau 9.

| Sous analogues de la somatostatine (n=26) | | | | | |
|--|---------|------|------|--------|--------|
| | Médiane | Min | Max | Q1 | Q3 |
| SUVmax rate | 12,4 | 6,8 | 31,5 | 9,675 | 17,525 |
| SUVmean rate | 7,75 | 4 | 19,7 | 6,55 | 10,625 |
| SUVpeak rate | 10,35 | 4,6 | 20,1 | 8,15 | 14,6 |
| Sans analogue de la somatostatine (n = 10) | | | | | |
| | Médiane | Min | Max | Q1 | Q3 |
| SUVmax rate | 26,8 | 17,5 | 37,6 | 24,4 | 29,875 |
| SUVmean rate | 18,65 | 11 | 26,5 | 17,5 | 20,475 |
| SUVpeak rate | 25 | 15,2 | 34,9 | 22,325 | 26,775 |

Tableau 9. Captation splénique selon l'exposition à un traitement par ASS.

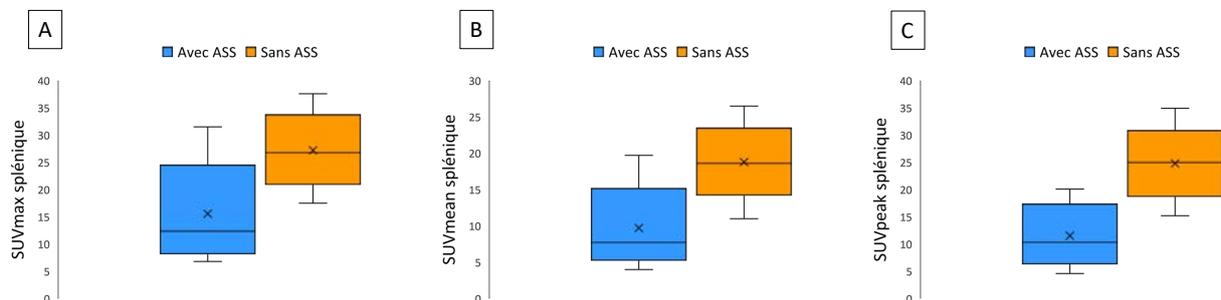


Figure 19. Captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC selon l'exposition préalable à des ASS (A. SUVmax splénique, B. SUVmean splénique, C. SUVpeak splénique).

Cette différence de captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC induite par les ASS a-t-elle une influence sur la capacité à prédire la survenue d'une lymphopénie post-thérapeutique ? Pour répondre à cette question, une analyse par sous-groupes a été réalisée, selon l'exposition à un traitement par ASS au moment de l'acquisition de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC.

Parmi les patients sans ASS (n=10), le volume fixant splénique est plus faible chez les patients développant une lymphopénie (n = 8) que chez les patients ne le devenant pas (n = 2). Les valeurs des SUVs et de volume fixant splénique sont reportées dans le tableau 10.

| | Lymphopéniques | Non lymphopéniques |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | Médiane (min – max) | Médiane (min – max) |
| SUVmax rate | 26,8 (17,7-37,6) | 25,7 (17,5-33,9) |
| SUVmean rate | 18,65 (11,4-26,5) | 17,2 (11-23,4) |
| SUVpeak rate | 25 (15,2-34,9) | 23,5 (15,5-31,5) |
| Volume splénique fixant | 198 (101-229) | 332,5 (258-407) |

Tableau 10. Captation et volume fixant spléniques selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, chez les patients non exposés aux ASS.

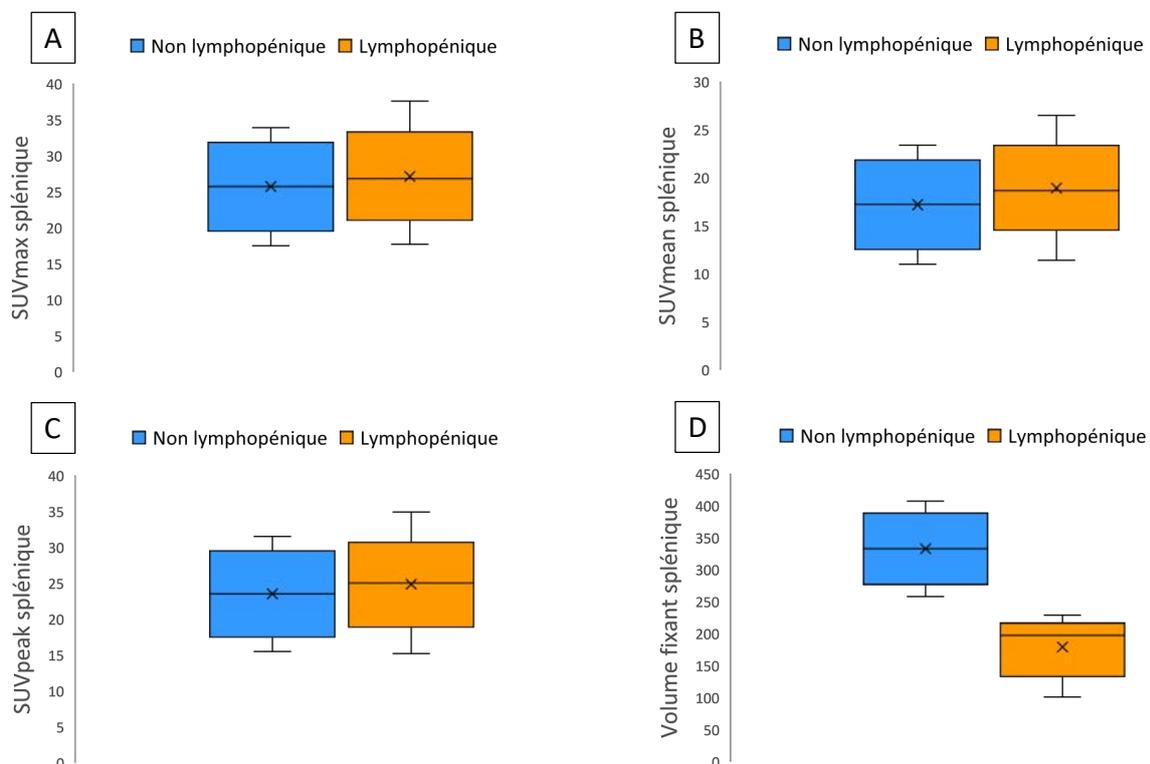


Figure 20. Paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d'une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE chez les patients non exposés par ASS.

(A. SUVmax splénique, B. SUVmean splénique, C. SUVpeak splénique, D. Volume fixant splénique).

En revanche, parmi les patients sous ASS (n=26), la captation splénique et le volume fixant splénique ne semblent pas différents entre le groupe développant une lymphopénie (n = 19) et celui ne le devenant pas (n = 7). Les valeurs des SUVs et de volume splénique fixant sont reportées dans le tableau 11.

| | Lymphopéniques | Non lymphopéniques |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | Médiane (min – max) | Médiane (min – max) |
| SUVmax rate | 13,15 (6,8-31,5) | 11,4 (7,5-23,2) |
| SUVmean rate | 7,8 (4-15,6) | 6,8 (5-19,7) |
| SUVpeak rate | 10,95 (4,6-20,1) | 9,05 (6,6-19,8) |
| Volume splénique fixant | 145,5 (47-309) | 131,5 (62,9 – 239) |

Tableau 11. Captation et volume fixant spléniques selon la survenue d’une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, chez les patients exposés aux ASS.

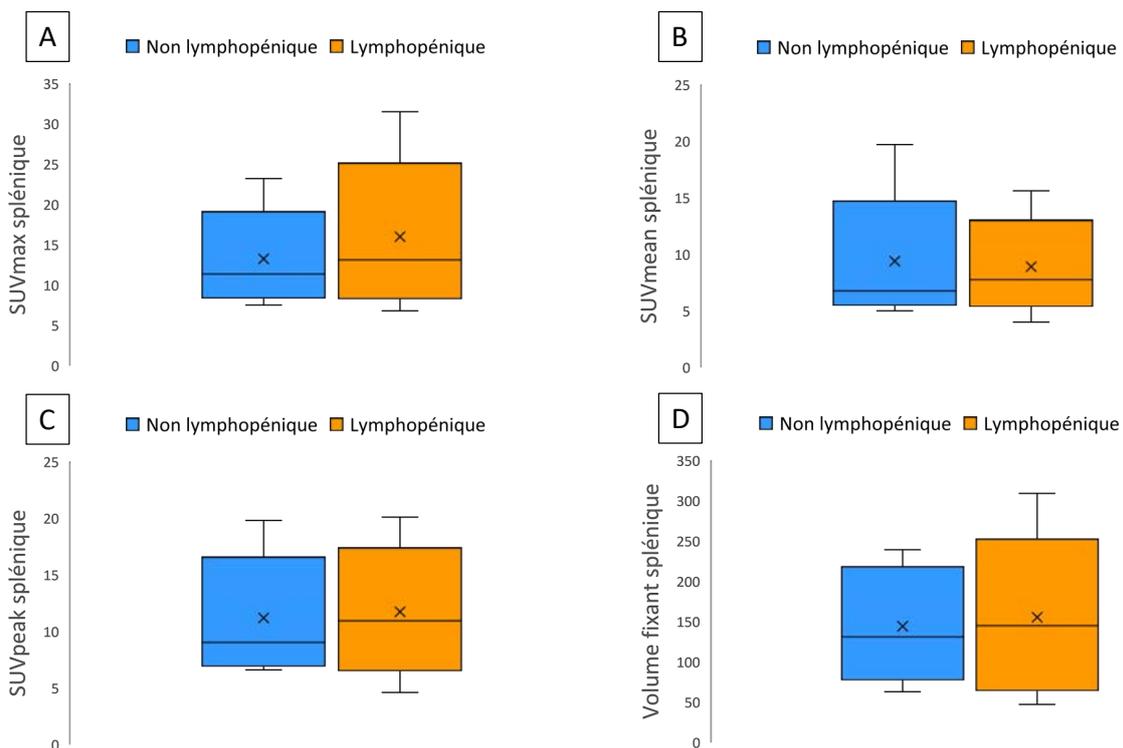


Figure 21. Paramètres TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC selon la survenue d’une lymphopénie au cours de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE chez les patients exposés par ASS. (A. SUVmax splénique, B. SUVmean splénique, C. SUVpeak splénique, D. Volume fixant splénique).

DISCUSSION

Ce travail, mené chez 36 patients, aux caractéristiques comparables à la population étudiée dans l'essai NETTER-1, suggère une association entre la captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC (notamment son volume fixant) et la survenue d'une lymphopénie de grade 3 ou 4 au cours d'une RIV par ^{177}Lu -DOTATATE. En effet, les patients développant une lymphopénie de grade 3 ou 4 semblent avoir un volume fixant splénique plus faible et une captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC tendant à être plus intense. Ceci est concordant avec l'hypothèse dosimétrique selon laquelle la lymphopénie dépendrait de la dose absorbée splénique (83). En effet, considérant équivalentes les biodistributions du DOTATATE et de son traceur compagnon le DOTATOC, pour une fixation de ^{177}Lu -DOTATATE (J) identique, la dose absorbée (Gy ou J.kg^{-1}) est plus importante dans un volume plus faible (kg).

Par ailleurs, le volume fixant tumoral total paraît être un facteur associé à la survenue d'une lymphopénie per ou post-thérapeutique. En effet, il apparaît plus important chez les patients devenant lymphopéniques, avec une valeur seuil semblant se situer aux alentours de 250 cm^3 .

La captation de ^{68}Ga -DOTATOC par la moelle osseuse hématopoïétique, évaluée au niveau lombaire, ne semble pas associée à l'apparition d'une lymphopénie per ou post-thérapeutique. Plusieurs équipes ont tenté de corrélérer la dose absorbée médullaire aux cytopénies, avec des résultats discordants, soulignant l'incapacité de la dosimétrie actuelle à prédire la toxicité hématologique (84,85).

Enfin, nous avons observé une différence de captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC entre les patients sous ASS et ceux qui ne l'étaient pas au moment de l'acquisition de la TEP-TDM. En effet, la fixation splénique est sensiblement moins intense chez les patients sous ASS, ce qui est concordant avec les données de la littérature (86). Ceci peut s'expliquer par la saturation des SSTR2 lymphocytaires et vasculaires par les ASS, entraînant un mécanisme de compétition avec le DOTATOC, non observé dans les tissus tumoraux (caractérisés par une expression aberrante de SSTR, expliquant la progression de la maladie sous ASS). De ce fait, nous nous sommes demandé si cette différence de captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC induite par les ASS influençait la capacité de la TEP-TDM à prédire la survenue d'une lymphopénie post-thérapeutique. Effectivement, les différences observées entre patients développant une lymphopénie et ceux qui en sont exempts semblent moins évidentes chez les patients sous ASS. Les ASS pourraient masquer les différences de captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC entre les patients à risque de développer une lymphopénie ou non. Si cette observation était confirmée sur une cohorte plus importante de patients, elle nous conduirait à conseiller de réaliser la TEP pré-thérapeutique dans les conditions de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, c'est-à-dire à distance de l'administration d'ASS.

L'effet thérapeutique étudié est la lymphopénie (définie par un nombre de lymphocytes sanguins circulants $< 1\,500 / \text{mm}^3$), survenant ici à un grade 3 ou 4 (respectivement $200\text{-}500/\text{mm}^3$ et $< 200/\text{mm}^3$) chez 75% des sujets. La toxicité lymphocytaire du ^{177}Lu -DOTATATE est à la fois due à la radiosensibilité de ces cellules ainsi qu'à la présence de SSTR2 sur leur membrane (88). Elle affecterait davantage les lymphocytes B, épargnant les lymphocytes T, expliquant l'absence de conséquence clinique chez les patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE (87).

La principale cible des rayonnements ionisants est la molécule d'ADN. La survenue de lésions double-brins induit l'activation de voies de signalisation ATM et ATR, impliquant notamment une phosphorylation des histones H2AX. Les foci d'histones H2AX phosphorylées (γ -H2AX) peuvent être mis en évidence dans de multiples tissus et cellules, notamment dans les lymphocytes, accessibles par simple prélèvement sanguin (93,101). Plusieurs équipes soulignent l'intérêt de l'étude des lymphocytes comme biomarqueurs des lésions double-brins induites par une irradiation interne.

L'une des principales hypothèses concernant l'origine de la lymphopénie repose sur l'irradiation des lymphocytes circulants. Nous disposons de données pharmacocinétiques chez 72% des patients étudiés (26/36) et avons constaté des AUC après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE plus importantes chez les patients devenant lymphopéniques (Figure 22), confortant l'hypothèse selon laquelle la survenue de cette toxicité hématologique serait le reflet de l'exposition plasmatique au MRP. Cette observation est concordante avec celle de Marie Lambert *et al.* (100). Par ailleurs, également en ce sens, une relation linéaire a été mise en évidence entre le nombre de foci lymphocytaires de γ -H2AX et la dose absorbée sanguine par Uta Eberlein *et al.* (89).

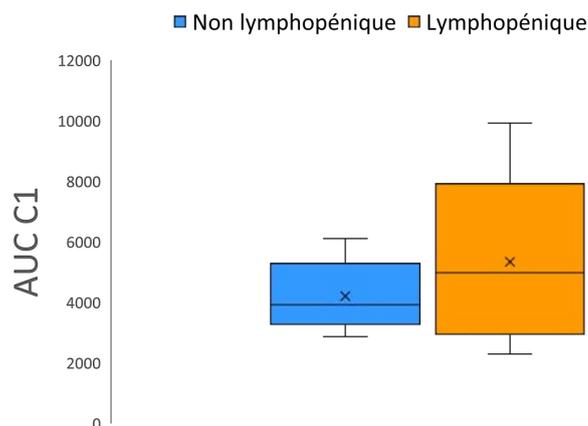


Figure 22. AUC après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE selon la survenue d'une lymphopénie.

En revanche, l'irradiation des lymphocytes circulants ne semble pas expliquer à elle seule la lymphopénie fréquemment observée (99). En effet, l'irradiation des lymphocytes dans des tissus captant fortement le ^{177}Lu -DOTATATE semble également entrer en jeu, en premier lieu tissus tumoral et splénique.

La rate, acteur majeur de l'homéostasie du système immunitaire, exerce un rôle de filtre phagocytaire et de stockage de cellules (notamment de la grande majorité des lymphocytes B mémoire au sein de sa zone marginale) (90). Cet organe lymphoïde est l'un des plus irradiés lors d'une RIV par ^{177}Lu -DOTATATE (91) du fait de sa densité lymphocytaire ainsi que de la présence de SSTR dans son micro-environnement (92). Nos observations suggèrent l'existence d'un lien entre la captation splénique de ^{68}Ga -DOTATOC et la survenue d'une lymphopénie secondaire au ^{177}Lu -DOTATATE. Celles-ci sont concordantes avec les travaux de Johanna Svensson *et al.* décrivant une corrélation entre la dose absorbée splénique de ^{177}Lu -DOTATATE et la toxicité hématologique (83). Dans la même logique, le rôle protecteur d'une splénectomie sur la survenue d'une hématotoxicité induite par la RIV a été décrit (49).

Enfin, le volume fixant tumoral total, reflet de la charge tumorale captant le ^{68}Ga -DOTATOC, semble également être impliqué dans le développement d'une lymphopénie. Des observations similaires ont été faites par Hendrik Bergsma *et al.* (84), associant la charge tumorale totale et l'intensité de captation de MRP à la survenue d'une hématotoxicité. Delphine Denoyer *et al.* (93) ont mis en évidence une relation linéaire entre la dose absorbée tumorale, le nombre de foci de γ -H2AX, et la lymphopénie.

Finalement, la lymphopénie est une toxicité infraclinique non limitante qui doit être considérée comme un biomarqueur à la fois de cytotoxicité de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE, de radiosensibilité individuelle et d'exposition au MRP.

L'effet indésirable de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE le plus redouté est le développement d'une néoplasie myéloïde relative à la RIV (94), entité incluant syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde. Ces effets stochastiques sont susceptibles d'apparaître entre 3 et 5 ans après la RIV, du fait de l'accumulation de mutations induites par un traitement cytotoxique, ou de la sélection d'un clone myéloïde possédant un phénotype propice aux évènements mutationnels (95). Elles sont rares, avec une incidence estimée à moins de 5% (96), mais graves, avec une survie globale de 15 et 6 mois respectivement (97), inférieure à celle des néoplasies myéloïdes *de novo*. Les cytopénies en découlant exposent les patients à d'importantes comorbidités, incluant un risque infectieux, thrombogène et/ou hémorragique.

Malheureusement, du fait de leur incidence, il existe peu d'études évaluant les éventuels facteurs prédictifs de ces néoplasies secondaires. Il semblerait néanmoins que celles-ci soient

plus fréquentes chez les patients antérieurement traités par agents myélotoxiques (tels que les molécules alkylantes) ou par RIV, en cas de charge métastatique importante, atteinte osseuse, thrombopénie profonde et durable (98).

Compte tenu de l'absence de SMD ou LA rapporté après radio-embolisation hépatique, on peut émettre l'hypothèse que les néoplasies hématologiques secondaires sont favorisées par l'irradiation du sang circulant, de la rate ou de la moelle osseuse hématopoïétique (99). L'irradiation répétée des cellules souches et progénitrices présentes dans les tissus lymphoïdes (rate et moelle osseuse) augmenterait le risque d'accumulation de lésions de l'ADN mal ou non réparées, menant à une instabilité génétique, et potentiellement au développement de ces néoplasies (93).

Le lien entre l'induction de foci de γ -H2AX induits par les rayonnements ionisants, la survenue d'une lymphopénie et le risque de néoplasie secondaire à l'irradiation n'est aujourd'hui pas clairement établi. Étudier les dommages de l'ADN à l'échelle cellulaire et tissulaire pourrait permettre d'identifier et de mieux comprendre les mécanismes favorisant la survenue d'une néoplasie myéloïde relative à la RIV.

Ce travail s'inscrit dans une démarche de personnalisation du traitement par RIV des TNE digestives métastatiques dont le but est l'optimisation de l'index thérapeutique. Nous avons mis en évidence une corrélation entre les paramètres de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC (plus précisément le rapport SUV_{peak} lésionnel / SUV_{mean} hépatique) et la dose absorbée tumorale après le premier cycle de RIV par ^{177}Lu -DOTATATE. Afin de tester la pertinence physiopathologique et clinico-biologique de cette corrélation, nous avons choisi un marqueur d'exposition au traitement, la lymphopénie, pour tenter de valider la TEP comme biomarqueur indirect de la dose absorbée.

Diverses pistes sont également explorées, visant à identifier des biomarqueurs prédictifs d'efficacité ou de toxicité permettant d'aider à la prescription individualisée de l'activité optimale à injecter pour maximiser l'effet thérapeutique tout en limitant les toxicités. Ainsi, l'étude GENEBIOLUNET, dont l'investigateur principal est le Professeur Isabelle Berry, étudie la variation radio-induite de l'expression de gènes de radiosensibilité et le profil pharmacocinétique afin d'adapter le schéma thérapeutique en fonction de la radiosensibilité des patients. Le Professeur Etienne Chatelut et le Docteur Lawrence Dierickx, de l'équipe « DIAD - Individualisation des doses de médicaments anticancéreux » du Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse s'intéressent à la personnalisation du traitement à partir d'analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (étude PREPACLUNET). L'objectif est d'évaluer la concentration plasmatique du traitement, reflet de l'exposition au MRP du tissu tumoral et des tissus sains, ainsi que les interactions entre le traitement et les facteurs individuels et expérimentaux.

Notre travail présente certaines limites. L'effectif de patients étudié (n = 36) n'a permis de décrire que des tendances en termes de différences de captation splénique et de survenue de lymphopénie. L'analyse en sous-groupes selon l'exposition préalable à des ASS suggère que ce potentiel facteur confondant identifié ait pu masquer une différence plus significative entre les patients développant une lymphopénie de grade 3 ou 4 et ceux n'en développant pas. En revanche, le faible effectif de patients dans chaque sous-groupe, notamment celui non exposé à des ASS, ne nous permet pas de conclure formellement.

Il aurait été intéressant de corréliser les métriques TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC à la survie sans progression ou encore aux toxicités limitantes du traitement (*id est* insuffisance rénale, anémie ou thrombopénie de grade 3 ou 4). Malheureusement, la durée d'étude n'est pas compatible avec la lenteur d'évolution des TNE digestives et ne nous permet donc pas d'apprécier l'effet de la RIV sur la survie dans notre cohorte. De plus, seuls trois cas d'insuffisance rénale modérée et un cas de thrombopénie de grade 3 ont été observés.

Devant ces pistes intéressantes, une étude rétrospective multicentrique pourrait être menée, permettant d'inclure davantage de patients suivis pour des TNE intestinales métastatiques traitées par RIV. L'objectif primaire serait d'évaluer la capacité de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC à identifier les patients à risque de lymphopénie au cours d'une RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, en optimisant le nombre de patients pour tenir compte du potentiel facteur confondant que représente l'administration d'ASS avant l'acquisition TEP-TDM.

CONCLUSION

La lymphopénie, toxicité infraclinique non limitante de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE doit être considérée comme un marqueur d'exposition au MRP. Certains paramètres de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC, reflétant notamment la captation splénique et la charge tumorale totale, pourraient permettre de prédire la survenue d'une lymphopénie de grade 3 ou 4. Des études complémentaires, incluant davantage de patients, sont nécessaires pour explorer la capacité discriminante de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC sur la survenue d'une lymphopénie.

En ce sens, nous envisageons la réalisation d'une étude rétrospective, multicentrique, dont la cohorte serait constituée de 150 patients issus du registre national EPILUNET, pris en charge par RIV pour une TNE intestinale à l'IUCT – Oncopole et dans d'autres centres du réseau RENATEN. Parmi les objectifs secondaires, nous souhaiterions étudier le potentiel confondant des analogues de la somatostatine sur la capacité prédictive de la TEP-TDM, mais également identifier et évaluer des méthodes de segmentation automatique d'images TEP reposant sur des techniques classiques ou sur l'apprentissage profond permettant de rendre plus rapide l'évaluation du volume tumoral total fixant.

L'identification de biomarqueurs d'imagerie prédictifs de la lymphopénie, reflétant à la fois l'exposition attendue au ^{177}Lu -DOTATATE et la radiosensibilité, constituerait un pas supplémentaire vers la personnalisation de la prescription de ^{177}Lu -DOTATATE. Ils s'intégreraient aux biomarqueurs parallèlement étudiés, tels que la mesure de l'exposition sanguine (pharmacocinétique) ou la variabilité radio-induite de biomarqueurs moléculaires, afin d'optimiser l'index thérapeutique de ce traitement.

CONCLUSION

« Sommes-nous, en 2022, prêts pour une médecine de précision dans les néoplasies neuro-endocrines ? », interroge le Professeur James YAO lors de la session d'ouverture du congrès annuel de la Société Européenne des Tumeurs Neuro-Endocrines (ENETS), dans une salle comble à Barcelone, en mars 2022.

La radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -DOTATATE occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique des tumeurs neuro-endocrines d'origine intestinale, bien différenciées (grade 1 ou 2 selon la classification OMS 2017), métastatiques ou inopérables, progressives. Dépasser la contrainte du schéma posologique fixe imposée par l'AMM est nécessaire afin d'optimiser la balance bénéfice – risque et prolonger ses bénéfices. La personnalisation du traitement nécessite l'identification de biomarqueurs pré-thérapeutiques d'efficacité et de toxicité compatibles avec une pratique clinique quotidienne.

En ce sens, nous avons évalué le potentiel de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC à prédire d'une part la dose absorbée tumorale et d'autre part la survenue d'une lymphopénie sévère au fil de la radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -DOTATATE.

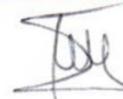
Dans la première partie de ce travail, nous avons mis en évidence une corrélation entre les paramètres de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC (plus précisément le rapport SUV_{peak} lésionnel / SUV_{mean} hépatique) et la dose absorbée tumorale après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE. Nous avons ensuite réalisé une évaluation préliminaire de cette approche, suggérant une possible association entre la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC (captation splénique et volume fixant tumoral total) et la survenue d'une lymphopénie. Cette toxicité, bien qu'infraclinique et non limitante, doit être considérée comme un marqueur d'exposition au médicament radio-pharmaceutique ainsi que de radiosensibilité individuelle, substrats de l'efficacité et de la toxicité du traitement.

Ces données représentent des pistes intéressantes que nous souhaitons continuer à explorer dans une étude rétrospective multicentrique. Les biomarqueurs d'imagerie ainsi identifiés constitueraient des outils utiles à la décision thérapeutique, représentant un pas supplémentaire vers une médecine personnalisée.

vu, bon pour permis d'imprimer le 14/09/2022,
la Présidente du Jury
Pr Isabelle BERRY


Faculté de Santé de Toulouse
Biophysique Médicale - CHU Rangueil
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



BIBLIOGRAPHIE

1. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med.* Juillet 1996;26(3):155-64.
2. Turner JH. An introduction to the clinical practice of theranostics in oncology. *Br J Radiol.* Novembre 2018;91(1091):20180440.
3. de Jong M, Bakker WH, Krenning EP, Breeman WA, van der Pluijm ME, Bernard BF, et al. Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA0,d-Phe1,Tyr3]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med.* Avril 1997;24(4):368-71.
4. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* Décembre 2018;31(12):1770-86.
5. Lutathera : EPAR - Product Information. 2018.
6. Nowell PC. The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations: Acquired genetic lability permits stepwise selection of variant sublines and underlies tumor progression. *Science.* Octobre 1976;194(4260):23-8.
7. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:3-7.
8. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* Octobre 2017;3(10):1335-42.
9. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes: Neuroendocrine Tumor Epidemiology. *Cancer.* Février 2015;121(4):589-97.
10. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* Mars 2021;23(4):43.
11. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(3):141-4.
12. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* Février 1963; 1(7275):238-9.
13. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R H, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system, fourth edition. France: IARC; 2010.
14. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* Janvier 2020;76(2):182-8.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* Février 2003; 97(4):934-59.
16. Guibourdenche J. Somatostatine. EMC - Biologie médicale 2015;10(1):1-8.
17. de Mestier L, Hentic O, Brix H, Ruzsniwski P, Cadiot G. Effet antitumoral des analogues de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines digestives. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2014;21(10):835-844.
18. Pioche M. Résection endoscopique des TNE du tube digestif. POST'U FMC HGE. 2020.
19. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol.* Avril 2006;13(2):67-76.
20. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis,

- treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Digestive and Liver Disease*. Mai 2020;52(5):473-92.
21. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. Janvier 2008;9(1):61-72.
 22. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. Janvier 2013;24(1):152-60.
 23. Parra-Medina R, Moreno-Lucero P, Jimenez-Moreno J, Parra-Morales AM, Romero-Rojas A. Neuroendocrine neoplasms of gastrointestinal tract and secondary primary synchronous tumors: A systematic review of case reports. Casualty or causality? *PLoS One*. 2019;14(5):e0216647.
 24. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*. Juin 2009;50(6):858-64.
 25. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. Mars 2011;96(3):665-71.
 26. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Août 2017;44(9):1588-601.
 27. Scoazec JY. Caractères biologiques et moléculaires des tumeurs neuroendocrines : conséquences pour le diagnostic et le traitement. *Correspondances en Onco-Théranostic - Vol IV - n° 3 - Juillet-août-septembre 2015*.
 28. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):26-32.
 29. Caplin ME, Phan AT, Cadiot G, Wall L, Martinez S, Blumberg J, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med*. Juillet 2014;371(3):224-33.
 30. Yao DJC. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. 2016;387:10.
 31. Courbon F, Dierickx L, Guimbaud R. Place de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines. *Hépatogastro* 2016 ; 23 : 39-50.
 32. Del Olmo-García MI, Prado-Wohlwend S, Bello P, Segura A, Merino-Torres JF. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENS: Present and Future Directions. *Cancers (Basel)*. Janvier 2022;14(3):584.
 33. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. Janvier 2017;376(2):125-35.
 34. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol*. Septembre 2018;36(25):2578-84.
 35. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniwski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Décembre 2021;22(12):1752-63.

36. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38.
37. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Juillet 2020;31(7):844-60.
38. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. Février 2020;61(2):222-7.
39. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. Mars 2009;50(3):477-84.
40. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:12.
41. Vuillez JP. Faibles doses de rayonnements : quand l'hormésis et l'effet abscopal se rencontrent... *Médecine Nucléaire*. Octobre 2019;43(5-6):354-9.
42. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. Février 2015;56(2):177-82.
43. de Vries-Huizinga DMV, Versleijen MWJ, Sinaasappel M, Walraven I, Geluk-Jonker MM, Tesselaar MET, et al. Haematotoxicity during peptide receptor radionuclide therapy: Baseline parameters differences and effect on patient's therapy course. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260073.
44. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Würzler FE, Crompton NE. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mai 1997;38(2):429-40.
45. Crompton NE, Miralbell R, Rutz HP, Ersoy F, Sanal O, Wellmann D, et al. Altered apoptotic profiles in irradiated patients with increased toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Octobre 1999;45(3):707-14.
46. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res*. Octobre 2005;11(20):7426-33.
47. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA₀Tyr₃]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. Août 2017;23(16):4617-24.
48. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors: A Decade of Experience. *Cancer Biother Radiopharm*. Août 2016;31(6):189-98.
49. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Pöppel T, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. *J Nucl Med*. Novembre 2013;54(11):1857-61.
50. Brieau B, Hentic O, Lebtahi R, Palazzo M, Ben Reguiga M, Rebours V, et al. High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after ¹⁷⁷Lu-octreotate PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. Mai 2016;23(5):L17-23.
51. Bodei L, Schöder H, Baum RP, Herrmann K, Strosberg J, Caplin M, et al. Molecular profiling of neuroendocrine tumours to predict response and toxicity to peptide receptor radionuclide therapy.

- Lancet Oncol. Septembre 2020;21(9):e431-43.
52. Sharma R, Wang WM, Yusuf S, Evans J, Ramaswami R, Wernig F, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT parameters predict response to peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours. *Radiother Oncol.* Décembre 2019;141:108-15.
 53. Beauregard JM, Buteau FA, Beaulieu A. Planning of personalized ¹⁷⁷Lu-octreotate PRRT with ⁶⁸Ga-octreotate-PET/CT: the tumor sink effect and the renal uptake as predictors of renal dosimetry. *J Nucl Med.* Mai 2019.;60(Supp.1):628.
 54. Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Kukuk G, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ⁶⁸Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ¹⁷⁷Lu octreotate? *Clin Nucl Med.* Juin 2012;37(6):e141-147.
 55. Chiesa C, Sjogreen Gleisner K, Flux G, Gear J, Walrand S, Bacher K, et al. The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Octobre 2017;44(11):1783-6.
 56. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med.* Mars 2000;27(3):273-82.
 57. E. CASSOL, « Elaboration et Validation d'une interface logicielle de détermination de la période effective à partir d'images scintigraphiques à forte activité. Applications aux tumeurs endocrines traitées par Radiothérapie Interne Vectorisée », M2 Radiophysique médicale et Imageries Médicales, Toulouse, Université Paul Sabatier Toulouse III, 2005.
 58. Medistica, pvalue.io, une interface graphique au logiciel de statistique R pour les publications scientifiques médicales, 2019-22.
 59. Baumann M, Petersen C. TCP and NTCP: a basic introduction. *Rays.* Juin 2005;30(2):99-104.
 60. Giammarile F, Muylle K, Delgado Bolton R, Kunikowska J, Haberkorn U, Oyen W. Dosimetry in clinical radionuclide therapy: the devil is in the detail. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Novembre 2017;44(12):1-3.
 61. Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive? *J Nucl Med.* Septembre 2017;58(Suppl 2):97S-103S.
 62. Ljungberg M, Gleisner K. Hybrid Imaging for Patient-Specific Dosimetry in Radionuclide Therapy. *Diagnostics.* Juillet 2015;5(3):296-317.
 63. Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (⁹⁰)Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005;46(Suppl 1):92S-8S.
 64. Kost SD, Dewaraja YK, Abramson RG, Stabin MG. VIDA: A Voxel-Based Dosimetry Method for Targeted Radionuclide Therapy Using Geant4. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* Février 2015;30(1):16-26.
 65. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, et al. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med.* Janvier 1999;40(1):11S-36S.
 66. *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry.* New York, NY: Springer New York; 2008.
 67. Dieudonné A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, Baechler S, Wahl RL, et al. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med.* Février 2013;54(2):236-43.
 68. Huizing DMV, Peters SMB, Versleijen MWJ, Martens E, Verheij M, Sinaasappel M, et al. A head-to-head comparison between two commercial software packages for hybrid dosimetry after peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys.* Décembre 2020;7(1):36.
 69. Santoro L, Mora-Ramirez E, Trauchessec D, Chouaf S, Eustache P, Pouget JP, et al. Implementation

- of patient dosimetry in the clinical practice after targeted radiotherapy using [177Lu-[DOTA0, Tyr3]-octreotate. *EJNMMI Res.* Décembre 2018;8(1):103.
70. Sandström M, Ilan E, Karlberg A, Johansson S, Freedman N, Garske-Román U. Method dependence, observer variability and kidney volumes in radiation dosimetry of 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys.* Décembre 2015;2(1):24.
 71. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRDO pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med.* Août 2012;53(8):1310-25.
 72. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI Res.* Décembre 2018;8(1):89.
 73. Guerriero F, Ferrari ME, Botta F, Fioroni F, Grassi E, Versari A, et al. Kidney Dosimetry in ¹⁷⁷Lu and ⁹⁰Y Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Influence of Image Timing, Time-Activity Integration Method, and Risk Factors. *BioMed Research International.* 2013;2013:1-12.
 74. Freedman N, Sandström M, Kuten J, Shtraus N, Ospovat I, et al. Personalized radiation dosimetry for PRRT—how many scans are really required? *EJNMMI Phys.* Décembre 2020;7(1):26.
 75. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, Reubi JC, van Hagen PM, Kooij PP, et al. Somatostatin receptor imaging of endocrine gastrointestinal tumors. *Schweiz Med Wochenschr.* Avril 1992;122(17):634-7.
 76. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AMM, Santini D, et al. Standardized Uptake Values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* Mars 2010;51(3):353-9.
 77. Lee DY, Kim Y il. Prognostic Value of Maximum Standardized Uptake Value in ⁶⁸Ga-Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* Octobre 2019;44(10):777-83.
 78. Buvat I. *Innovations technologiques en médecine nucléaire.* 2011.
 79. Sandström M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with 177Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Février 2010;37(2):212-25.
 80. Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med.* Janvier 2018;59(1):75-81.
 81. Vija Racaru L, Fontan C, Bauriaud-Mallet M, Brillouet S, Caselles O, Zerdoud S, et al. Clinical outcomes 1 year after empiric ¹³¹I therapy for hyperthyroid disorders: real life experience and predictive factors of functional response. *Nucl Med Commun.* Septembre 2017;38(9):756-63.
 82. Vija Racaru L, Sinigaglia M, Kanoun S, Ben Bouallègue F, Tal I, Brillouet S, et al. Fluorine-18-fluorocholine PET/CT parameters predictive for hematological toxicity to radium-223 therapy in castrate-resistant prostate cancer patients with bone metastases: a pilot study. *Nucl Med Commun.* Juillet 2018;39(7):672-9.
 83. Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, Wängberg B, Bernhardt P. Radiation exposure of the spleen during (177)Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys.* Décembre 2016;3(1):15.
 84. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, de Herder WW, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Mars 2016;43(3):453-63.
 85. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J*

- Nucl Med Mol Imaging. Juillet 2009;36(7):1138-46.
86. Ayati N, Lee ST, Zakavi R, Pathmaraj K, Al-Qatawna L, Poon A, et al. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy Differentially Alters 68Ga-DOTATATE Uptake in Normal Tissues Compared with Primary Tumors and Metastatic Lesions. *J Nucl Med*. Février 2018;59(2):223-7.
 87. Sierra ML, Agazzi A, Bodei L, Pacifici M, Aricò D, De Cicco C, et al. Lymphocytic toxicity in patients after peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with 177Lu-DOTATATE and 90Y-DOTATOC. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009 Dec;24(6):659-65.
 88. Sreedharan SP, Kodama KT, Peterson KE, Goetzl EJ. Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem*. Janvier 1989;264(2):949-52.
 89. Eberlein U, Nowak C, Bluemel C, Buck AK, Werner RA, Scherthan H, et al. DNA damage in blood lymphocytes in patients after (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Octobre 2015;42(11):1739-49.
 90. Dumas G, Bigé N, Lemiale V, Aoulay E. Patients immunodéprimés, quel pathogène pour quel déficit immunitaire ? (en dehors de l'infection à VIH). *Méd Intensive Réa Vol 27*, Juillet 2018.
 91. Reubi JC, Kvolts L, Krenning E, Lamberts SW. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism*. Septembre 1990;39(9 Suppl 2):78-81.
 92. Ferone D, Pivonello R, Kwekkeboom DJ, Gatto F, Ameri P, Colao A, et al. Immunohistochemical localization and quantitative expression of somatostatin receptors in normal human spleen and thymus: Implications for the in vivo visualization during somatostatin receptor scintigraphy. *J Endocrinol Invest*. Mai 2012;35(5):528-34.
 93. Denoyer D, Lobachevsky P, Jackson P, Thompson M, Martin OA, Hicks RJ. Analysis of 177Lu-DOTA-octreotate therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. Avril 2015;56(4):505-11.
 94. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. Mai 2016;127(20):2391-405.
 95. Larson RA. Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica*. Avril 2009;94(4):454-9.
 96. Goncalves I, Burbury K, Michael M, Iravani A, Ravi Kumar AS, Akhurst T, et al. Characteristics and outcomes of therapy-related myeloid neoplasms after peptide receptor radionuclide/chemoradionuclide therapy (PRRT/PRCRT) for metastatic neuroendocrine neoplasia: a single-institution series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Août 2019;46(9):1902-10.
 97. Chantadisai M, Kulkarni HR, Baum RP. Therapy-related myeloid neoplasm after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in 1631 patients from our 20 years of experiences: prognostic parameters and overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Mai 2021;48(5):1390-8.
 98. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Janvier 2015;42(1):5-19.
 99. Edeline, M. Pedrono, F. Estrade, C. Lescure, M. Pracht, S. Le Sourd, Y. Rolland, E. Garin. Variation des lymphocytes et ratio neutrophiles sur lymphocytes après radioembolisation de patients atteints de carcinome hépatocellulaire. CO.75, JFHOD 2019.
 100. Lambert M, Dierickx L, Brillouet S, Courbon F, Chatelut E. Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on 177Lu-Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Radiopharm*. 2022;15(2):164-72.
 101. Ivashkevich A, Redon CE, Nakamura AJ, Martin RF, Martin OA. Use of the γ -H2AX assay to monitor DNA damage and repair in translational cancer research. *Cancer Lett*. Décembre 2012;327(1-2):123-33.

ANNEXES



EUROPEAN
NUCLEAR MEDICINE
TUMOR SOCIETY

Correlation study between ⁶⁸Ga-DOTATOC PET metrics and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dosimetry for metastatic midgut neuroendocrine tumors

J.S. Texier, M. Jocmek, L. Dierickx, D. Vallot, L. Vija, F. Courbon

Department of nuclear medicine, Cancer University Institute of Toulouse – Oncopole
1, avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France.



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

BACKGROUND :

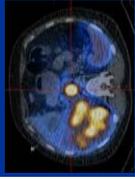
¹⁷⁷Lu-DOTATATE is an approved peptide receptor radionuclide therapy (LuPRRT) for metastatic, well-differentiated (grade 1 or 2), somatostatin receptor positive midgut neuroendocrine tumors (mNETs). The recommended treatment regimen consists in 4 infusions of 7.4 GBq each, every 8 weeks.

This « one-size-fits-all » strategy is a matter of debate. Personalized treatment should be mainly based on the estimation of radiation absorbed dose (D) delivered to tumors and normal tissues. As it has to be derived from many post-therapeutic SPECT/CTs, dosimetry is not routinely performed. Moreover, dosimetry lacks of standardization. Identification of surrogate parameters of dosimetry is requisite.

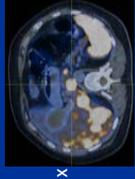
We present here a feasibility study aiming at investigating correlations between target lesions SUVs from ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and absorbed dose after LuPRRT in patients with G1-2 mNETs.

CONCLUSION :

⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT pretherapeutic imaging may correctly estimate target volumes and predict LuPRRT tumor absorbed doses.



¹⁷⁷Lu-DOTATATE
ABSORBED DOSE



⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT
SUV peak

$\approx 3.238 \times \text{SUV mean liver} + 2.7538$

FUTURE DIRECTIONS :

- Study the potential confounding role of SSA
- Validation of this technique on larger series of patients
- **Correlation studies between ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and biological or clinical parameters are mandatory, as to further validate pre-irradiation ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT as a surrogate of dosimetry.**

KEY WORDS :

Nuclear medicine
⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT
Imaging and Therapy PRRT
Midgut neuroendocrine tumors
Personalized medicine

AUTHOR CONTACT INFORMATION :

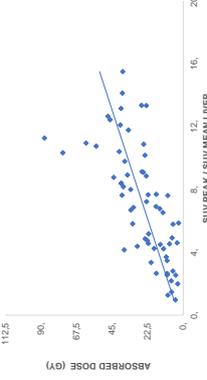
Jean-Sébastien Texier
texier.jeansebastien@iuct-oncopole.fr

RESULTS :

We performed a prospective study on 13 patients with both pretherapeutic ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and LuPRRT.

- We noticed a linear correlation between PET/CT and SPECT/CT volumes for all lesions (64 lesions, r=0.71).
- Best correlation between SUV and absorbed dose per lesion (D) was observed with $\text{SUVpeak} / \text{SUVmean liver} (=0.68; p<0.05)$:

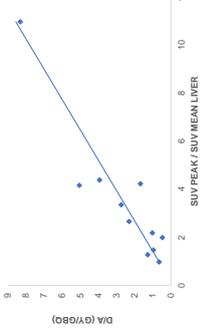
$$D = 3.238 \times \frac{\text{SUVpeak}}{\text{SUVmean liver}} + 2.7538$$



ABSORBED DOSE (Gy)

SUV PEAK / SUV MEAN LIVER

Since somatostatin analogues (SSA) prior to PET/CT tends to alter the splenic uptake of ⁶⁸Ga-DOTATOC, we distinguished 2 subgroups of patients: one treated with SSA (10 patients, 53 lesions), and the second without any SSA treatment (3 patients, 11 lesions). The best linear correlation was observed in the later subgroup (r=0.93 vs r=0.66; p<0.05).



DM (Gy/Bq)

SUV PEAK / SUV MEAN LIVER

METHOD :

- Measurements of SUVmax/mean/peak (threshold 40%) of each lesion and hepatic and splenic SUVmean on Discovery MI ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT using PETVCAR software.
- Tri-exponential modelling of accumulated absorbed radiation dose, and dose kernel dosimetry calculation (PLANET® Dose) based on at least 3 SPECT/CTs performed 4, 24, 72 and 144h after the first infusion of LuPRRT,
- Pearson correlation ($\alpha: 0.05$).

2. Poster présenté aux 8^{es} Journées Francophones de Médecine Nucléaire (mars 2022).



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

Étude de corrélation entre la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et la dose absorbée après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines intestinales

J.S. Textier, M. Jocmek, L. Dierickx, S. Brillouet, C. Lamesa, D. Vallot, L. Vija, F. Courbon

Service de Médecine Nucléaire, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole

INTRODUCTION et objectif

Des perspectives de personnalisation du traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE des TNE du midgut (mTNE) bien différenciées (grade 1-2), surexprimant les récepteurs à la somatostatine reposent sur l'estimation de la dose absorbée par le tissu tumoral et les tissus sains. Cette approche dosimétrique nécessite la réalisation de plusieurs TEMP-TDM post-thérapeutiques, manque de standardisation et représente un réel challenge logistique dans l'activité quotidienne d'un service de médecine nucléaire. Aussi, l'identification de paramètres de substitution à la dosimétrie semble nécessaire.

Notre étude de faisabilité a pour objectif d'étudier la corrélation entre les paramètres métriques de la TEP-TDM pré-thérapeutique au ⁶⁸Ga-DOTATOC et la dose absorbée après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez des patients atteints de mTNE de grade 1-2.

HYPOTHÈSES

- Equivalence de biodistribution du DOTATOC et du DOTATATE.
- Du fait de l'intérmalation du médicament radio-pharmaceutique, nous considérons la période biologique infinie. De ce fait, la dose absorbée dépend essentiellement de l'activité maximale captée par les cibles.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

- Mesure des SUVmax/mean/peak des lésions cibles, ainsi que SUVmean hépatique et splénique à partir des TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC (Discovery MI).
- Modélisation tri-exponentielle de l'activité cumulée et dosimétrie voxelisée (Dose Kernel convolution, PLANET@Dose) à partir de TEMP-TDM réalisées 4h, 24h, 72h et/ou 144h post injection de 7,4GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.
- Calcul de coefficients de corrélation de Pearson (α : 0,05)

RÉSULTATS

Notre étude prospective monocentrique, réalisée sur 64 lésions cibles chez 13 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC, d'un traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE et d'au moins 3 TEMP-TDM post-thérapeutiques, a permis de mettre en évidence :

- Une **corrélation linéaire entre les volumes** des 64 lésions cibles en TEP-TDM et en TEMP-TDM ($r = 0,71$).
- Une **corrélation linéaire entre la dose absorbée et le ratio SUVpeak lésionnel / SUVmean hépatique** sur la totalité des lésions étudiées ($r = 0,68$; $p < 0,05$). *Figure 1*

Nous avons distingué deux sous-groupes de patients, l'un traité par AAS (10 patients, 53 lésions), le second non (3 patients, 11 lésions). Une meilleure corrélation a été observée dans le groupe non traité par AAS ($r = 0,93$ vs $r = 0,66$; $p < 0,05$). *Figure 2*.

CONCLUSION

La TEP-TDM pré-thérapeutique au ⁶⁸Ga-DOTATOC semble être un outil intéressant permettant l'estimation des volumes cibles et la prédiction de la dose absorbée tumorale après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (*Figure 3*). Une validation de cette méthode est nécessaire sur une cohorte plus importante de patients.

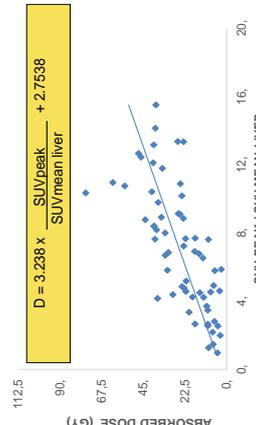


Figure 1. Corrélation entre la dose absorbée et le ratio SUVpeak cible / SUVmean hépatique sur 64 lésions.

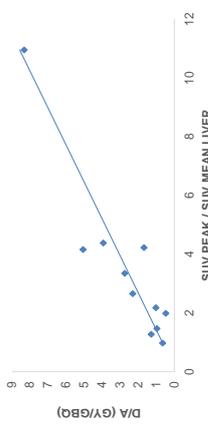


Figure 2. Corrélation entre la dose absorbée / A, et le ratio SUVpeak cible / SUVmean hépatique chez les patients sans traitement par analogue de la somatostatine (11 lésions).

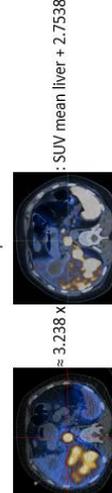


Figure 3. Relation linéaire entre les paramètres TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et la dose absorbée après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

3. Running Poster présenté aux 8^{es} Journées Francophones de Médecine Nucléaire (mars 2022).



**INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE**
Oncopole
Institut Claudius Regaud

Etude de corrélation entre la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC et la dose absorbée après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines intestinales bien différenciées métastatiques

J.S. Texier, M. Jocznek, L. Dierickx, S. Brillouet, C. Lamesa, D. Vallot, L. Vija, F. Courbon
Service de Médecine Nucléaire, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopôle

Introduction et objectif

TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (grades 1 et 2), exprimant des récepteurs de la somatostatine

Posologie de Luthatera recommandée chez l'adulte est de **4 perfusions de 7 400 MBq chacune**. L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration est de **8 semaines**.

Perspectives de personnalisation du traitement basées sur l'estimation de la dose absorbée au niveau des tissus tumoraux et sains

- Caractère rétrospectif
- Manque de standardisation
- Enjeu logistique

Peut-on prédire la dose absorbée tumorale de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE à partir de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC pré-thérapeutique ?

Hypothèses

- Equivalence de biodistribution du DOTATOC et du DOTATATE.
- Du fait de l'internalisation du MRP dans les lésions, la période biologique est considérée comme infinie. De ce fait, la dose absorbée dépend essentiellement de la quantité de fixation du MRP [1].

Matériels et méthodes

TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC

PETVCAR®

Lésions cibles

SUVmean hépatique
SUVmean splénique

Taille
Volume métabolique
SUVmax
SUVmean
SUVpeak

TEMP-TDM à 4h, 24h, 72h et 144h post C1 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Reconstruction : Xeleris (General Electric)

Etude dosimétrique : PLANET® Dose

- Modélisation tri-exponentielle de l'activité cumulée par lésion
- Calcul de dose absorbée (Dose voxel-Kernel convolution)

Calculs de coefficients de corrélation de Pearson (α : 0,05)

[1] E. CASSOL, Elaboration et validation d'une interface logicielle de détermination de la période effective à partir d'images scintigraphiques à forte activité. Applications aux TNE traitées par RIV. M2 Radiophysique médicale et Imageries Médicales, Toulouse, Université Paul Sabatier III, 2005

Résultats

- 64 lésions cibles tumorales (13 patients),
- Corrélation entre les volumes des lésions cibles en TEP et TEMP → $r = 0,7063$.
- Corrélation entre dose absorbée et SUVpeak / SUVmean hépatique → $r = 0,68$ ($p < 0,05$).
- Tendance à une meilleure corrélation dans le sous-groupe de patients non traités par ASS ($r = 0,93$ vs $r = 0,66$; $p < 0,05$).

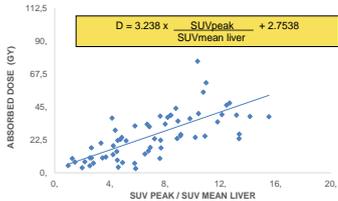


Figure 1. Corrélation entre la dose absorbée et le ratio SUVpeak cible / SUVmean hépatique sur 64 lésions.

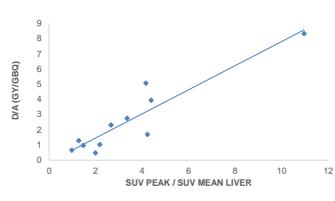


Figure 2. Corrélation entre la dose absorbée / A₀ et le ratio SUVpeak cible / SUVmean hépatique chez les patients sans traitement par analogue de la somatostatine (11 lésions).

- Concordance avec d'autres données de la littérature [2] [3].

Conclusion

La TEP-TDM pré-thérapeutique au ⁶⁸Ga-DOTATOC semble être un outil intéressant pour l'estimation des volumes cibles et de la dose absorbée tumorale après le premier cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Pistes de réflexion :

- Une validation de cette méthode est nécessaire sur une cohorte plus importante de patients.
- Des études de corrélation entre la TEP-TDM pré-thérapeutique au ⁶⁸Ga-DOTATOC et des paramètres clinico-biologiques sont à réaliser avant d'envisager l'utilisation de l'imagerie pré-thérapeutique comme substitut dosimétrique dans une fin de personnalisation du traitement.

[2] Ezziddin et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ⁶⁸Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ¹⁷⁷Lu octreotate? Clin Nucl Med. 2012
[3] Thuillier et al. Clinical assessment of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE quantification by comparison of SUV-based parameters measured on both post-PRRT SPECT/CT and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine Tumors. Clin Nucl Med. 2021.

4. Abstract soumis et accepté à l'EANM 2022 (15-19 octobre 2022, Barcelone, Espagne).

EANM 2022 Abstract (2022-S-281-EANM) : Correlation study between ^{68}Ga -DOTATOC PET metrics and ^{177}Lu -DOTATATE dosimetry for metastatic midgut neuroendocrine tumors

Author Block: J. Texier, M. Jocmek, L. Dierickx, S. Brillouet, D. Vallot, O. Caselles, M. Terroir, T. Cassou-Mounat, C. Lamesa, Q. Maronnier, L. Vija, F. Courbon; Department of nuclear medicine, Cancer University Institute of Toulouse, FRANCE.

Aim/Introduction: ^{177}Lu -DOTATATE is an approved peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for metastatic, well-differentiated (grade 1 or 2), somatostatin receptor positive midgut neuroendocrine tumors (mNETs). The recommended treatment regimen consists in 4 infusions of 7,4GBq each, every 8 weeks. This « one-size-fits-all » strategy is a matter of debate. Personalized treatment should mainly be based on the estimation of radiation absorbed dose (D) delivered to tumors and normal tissues. As it has to be derived from several post-therapeutic SPECT/CTs, dosimetry is rarely performed in clinical practice. Moreover, dosimetry lacks of standardization. Therefore, identification of surrogate methods of dosimetry is requisite. We performed a feasibility study to investigate correlations between target lesions SUVs from pre-therapeutic ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and absorbed dose after PRRT in patients with G1-2 mNETs. Hypothesis: DOTATOC and DOTATATE have an equivalent biodistribution. Due to the internalization of the peptide, our assumption is that biological half-life in the tumor is infinite. Thus, the absorbed dose mainly depends on the maximum activity taken up by the targets.

Materials and Methods: It is a study on mNETs patients who underwent a pretherapeutic ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and PRRT. Measurements of SUV_{max}/mean/peak (threshold 40%) of each lesion and hepatic and splenic SUV_{mean} on LYSO PET/CT device using a clinical software. Tri-exponential modelling of accumulated absorbed radiation dose, and dose kernel dosimetry calculation (CE marked dosimetry software) based on at least 3 SPECT/CTs performed 4, 24, 72 and 144h after the first infusion of PRRT. Pearson correlation (α : 0,05).

Results: 13 patients were included, with a total of 64 lesions. A linear correlation was observed between PET/CT and SPECT/CT volumes for all lesions ($r=0.71$). Best correlation with the absorbed dose per lesion was noticed with SUV_{peak} / SUV_{mean} liver ($r=0.68$; $p<0.05$): $D = 3.238 \times (\text{SUV}_{\text{peak}} / \text{SUV}_{\text{mean}} \text{ liver}) + 2.7538$. Since somatostatin analogues (SSA) prior to PET/CT tends to alter the splenic uptake of ^{68}Ga -DOTATOC, we distinguished 2 subgroups of patients: one treated with SSA (10 patients, 53 lesions), and the second without any SSA treatment (3 patients, 11 lesions). The best linear correlation was observed in the later subgroup ($r=0.93$ vs $r=0.66$; $p<0.05$).

Conclusion:

^{68}Ga -DOTATOC PET/CT pretherapeutic imaging may correctly estimate target volumes and predict PRRT tumor absorbed doses. Correlation studies between ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and biological or clinical parameters are ongoing, as to further validate pre-irradiation ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT as a reliable estimate of the delivered dose to the tumors.

**Études de corrélations entre la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC,
la dose absorbée après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE
et la lymphopénie.**

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

À l'ère de la médecine personnalisée, dépasser la contrainte du schéma thérapeutique fixe du ^{177}Lu -DOTATATE imposée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est nécessaire afin d'optimiser la balance bénéfique – risque de ce traitement et prolonger ses bénéfices chez les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines d'origine intestinale, bien différenciées, métastatiques et progressives. Personnaliser le traitement nécessite l'identification de biomarqueurs d'efficacité et de toxicité compatibles avec une pratique clinique quotidienne.

En ce sens, nous avons évalué le potentiel de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC à prédire d'une part la dose absorbée tumorale et d'autre part la survenue d'une lymphopénie au fil de la radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -DOTATATE.

Nous avons dans un premier temps mis en évidence une corrélation entre les paramètres TEP et la dose absorbée tumorale après le premier cycle de ^{177}Lu -DOTATATE. La seconde partie de ce travail suggère l'existence d'une possible association entre la captation splénique ou le volume fixant tumoral total de ^{68}Ga -DOTATOC et la survenue d'une lymphopénie. Cette toxicité infraclinique non limitante doit être considérée comme un marqueur de l'exposition au médicament radio-pharmaceutique ainsi que de la radiosensibilité individuelle, substrats de l'efficacité et de la toxicité du traitement.

Si ces biomarqueurs d'imagerie étaient confirmés dans des études ultérieures, ils constitueraient des outils utiles à la décision thérapeutique, représentant un pas supplémentaire vers une médecine personnalisée.

TITRE EN ANGLAIS: Correlational study between ^{68}Ga -DOTATOC PET-CT, tumor radiation-absorbed dose after the first cycle of ^{177}Lu -DOTATATE and lymphopenia.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique.

MOTS-CLÉS : Tumeurs neuro-endocrines, TEP-TDM, radiothérapie interne vectorisée, dosimétrie, théranostique, médecine de précision, ^{68}Ga -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATATE.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse – Purpan
37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

DIRECTEUR DE THÈSE : Professeur COURBON Frédéric